Aus der Hautklinik des Krankenhauszweckverbandes Augsburg
Leiter: Chefarzt Prof. Dr. W. Nikolowski

DIE PROGNOSE DES MELANOMS

dargestellt an Hand des Krankengutes der Hautklinik Augsburg von 1962 – 1977

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ursula Müller, geb. Rowold
aus Gera

1979

Aus der Hautklinik des Krankenhauszweckverbandes Augsburg
Leiter: Chefarzt Prof. Dr. W. Nikolowski

DIE PROGNOSE DES MELANOMS

dargestellt an Hand des Krankengutes der Hautklinik Augsburg von 1962 – 1977

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ursula Müller, geb. Rowold
aus Gera

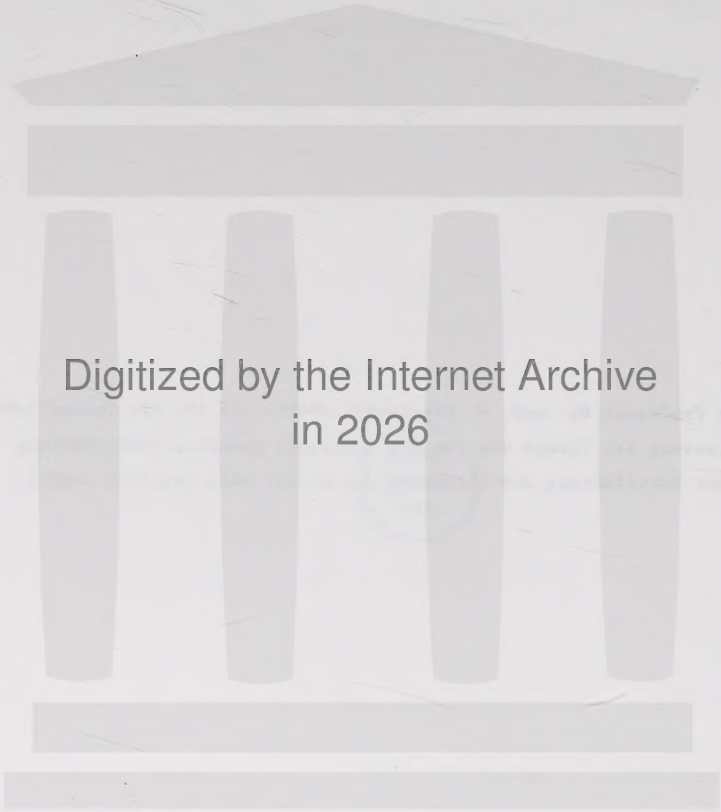
1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. W. Nikolowski
(Professor Dr. G. Rassner)

Gedruckt bei Fa. H.–J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

Herrn Professor Dr. med. W. Nikolowski möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit sehr herzlich danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	5
B. Eigene Ergebnisse	
I. Geschlechtsverteilung	8
II. Altersverteilung	
1.) Altersklassen	9
2.) Durchschnittsalter bei den verschiedenen Melanomtypen	11
III. Melanomtypen - 2 primäre Melanome	11
IV. Entwicklungszeit	
1.) Allgemein	14
2.) Nach der Morphologie des Melanoms	15
V. Art der vom Patienten festgestellten Hautveränderung	17
VI. Lokalisation	
1.) Nach Geschlecht	19
2.) Nach der Morphologie	20
VII. Histologische Befunde	
1.) Erläuterung der 7 ausgewählten Kriterien	21
2.) Zelltyp/Melanomaufbau und Beziehung zu den übrigen Kriterien	23
3.) Melanomtyp und Beziehung zu den übrigen Kriterien	27
4.) Eindringtiefe und Beziehung zu den übrigen Kriterien	30
5.) Atypiegrad und Beziehung zu den übrigen Kriterien	33
6.) Pigmentproduktion und Beziehung zu den übrigen Kriterien	36
7.) Stromareaktion und Beziehung zu den übrigen Kriterien	38

Seite

VIII. Nachbeobachtungsergebnis und Prognose

1.) Übersicht über sämtliche mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten 41

2.) Übersicht über sämtliche unter 5 Jahre nachbeobachteten Patienten 42

3.) Übersicht über sämtliche mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten nach 7 verschiedenen Gesichtspunkten 43

4.) Übersicht über sämtliche unter 5 Jahre nachbeobachteten Patienten nach 7 verschiedenen Gesichtspunkten 46

5.) Überlebenszeit nach über 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit 47

6.) Überlebenszeit nach unter 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit 48

IX. Histologisches Nachbeobachtungsergebnis und Prognose bei sämtlichen mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten

1.) Vorherrschender Zelltyp und Überlebenszeit 49

2.) Melanomaufbau und Überlebenszeit 50

3.) Melanomtyp und Überlebenszeit 51

4.) Eindringtiefe und Überlebenszeit 51

5.) Atypiegrad und Überlebenszeit 52

6.) Pigmentproduktion und Überlebenszeit 54

7.) Stromareaktion und Überlebenszeit 54

X. Therapie an der Augsburger Hautklinik von 1962 - 1977 55

C. Diskussion

I. Klinische Kriterien und Prognose

1.) Geschlechtsverteilung und Prognose 60

2.) Altersklassen und Prognose 62

3.) Lokalisation und Prognose 63

4.) Stadieneinteilung und Prognose 64

5.) Größe des Primärtumors und Prognose 65

	Seite
II. Multiple primäre Melanome/Spontanregression des primären Melanoms	67
III. Überlebenszeit	68
IV. Histologische Kriterien und Prognose	
1.) Zelltyp/Melanomaufbau und Prognose	69
2.) Typeneinteilung und Prognose	71
3.) Eindringtiefe und Prognose	76
4.) Atypiegrad und Prognose	79
5.) Pigmentgehalt und Prognose	81
6.) Stromareaktion und Prognose	82
V. Therapie	
1.) Therapie der Mcp	85
2.) Operative, radiologische bzw. kombiniert radiologisch-chirurgische Therapie des Primärtumors	85
3.) Zum Problem der prophylaktischen Dissektion der regionalen Lymphknoten im klin. Stadium I	87
4. a) Die endolymphatische Radionuklid-Therapie	88
b) Die extracorporale Zytostatica-Perfusion-Therapie	89
5.) Methoden der Immun-Prophylaxe bzw. Immun-Therapie nach der Entfernung des Primärtumors	89
a) Spezifische Immunisierung	90
b) Unspezifische Immuntherapie	

Seite

α) Die epifocale DNCB-Behandlung nach Malek-Mansour (85) 91

β) Immun-Prophylaxe nach Entfernung des Primärtumors mit BCG-Vaccinierung 92

γ) Die intratumorale Inokulation von Vaccinia-Virus 92

δ) Die unspezifische Reizkörper-Therapie mit Wobe Mugos 93

6.) Die neue Chemotherapie mit DTIC (Dacarbazin) und die kombinierte Immuno-Chemo-Prophylaxe bzw. Therapie mit BCG-Vaccinierung und DTIC Infusionen/iv-Injektionen 94

D. Zusammenfassung 96

Literaturverzeichnis 105

A. Einleitung

In den Jahren von 1962 bis 1977 wurde in der Hautklinik Augsburg bei 195 Patienten ein Melanom diagnostiziert und behandelt (histologisches Präparat vom Primärtumor vorliegend). Nur ausschließlich diese Melanompatienten, bei denen der histologische Schnitt des Primärtumors (PT) vorhanden war, werden im Verlauf der Arbeit berücksichtigt. Einige (ca.10) von in der Klinik behandelten an Melanom leidenden Kranken, bei denen der außerhalb nicht als Melanom erkannte Primärtumor entfernt und kein histologisches Präparat angefertigt worden war, konnten nicht ausgewertet werden.

Bei sämtlichen 195 Melanomfällen wurden die Krankenblätter statistisch ausgewertet. Die 195 histologischen Präparate, die bereits von zwei verschiedenen Untersuchern (Pathologen, Dermatologen) befundet waren, wurden noch einmal mikroskopisch beurteilt und nach folgenden 7 Kriterien ausgewertet:

1. Zelltyp
2. Aufbau
3. Morphologie
4. Tiefe
5. Atypiegrad
6. Pigmentproduktion
7. Stromareaktion.

Bei 166 Patienten, die in der Klinik operiert worden waren, lagen histologische Präparate der Prosektur bzw. des Pathologischen Instituts Augsburg vom Primärtumor vor. Von den 29 außerhalb operierten Patienten wurden die Leihpräparate bei den entsprechenden pathologischen Instituten angefordert.

Bei 95 Melanompatienten lagen hinreichende Angaben über ambulante und stationäre Nachuntersuchungen in den Krankenpapieren der Hautklinik vor. Für die 100 Patienten, bei denen keine Nachuntersuchungen in der Hautklinik stattgefunden hatten, wurde ein Fragebogen (vgl. Formblatt) entworfen und an 68 weiterbehandelnde Ärzte, meist Fachärzte für Dermatologie und praktische Ärzte verschickt.

KRANKENHAUSZWECKVERBAND AUGSBURG
HAUTKLINIK
Leiter: Chefarzt Prof. Dr. Wolfgang Nikolowski

Krankenhauszweckverband Augsburg, Hautklinik
Langemarckstraße 11, 8900 Augsburg

Augsburg,
Rufnummer (0821) 324501

Melanom-Patient

Name:
geb. am:
wohnh.:

behandelnder Arzt
Herrn/Frau
Dr.med.

Operation des Primärtumors:
Lokalisation:

letzter stat.
Aufenthalt:

---

1. Befand sich der Patient noch in Ihrer weiteren Behandlung?
   ja / nein
   bis wann?

2. Lebt der Patient noch?
   ja / nein / unbekannt
   wann gestorben? (Monat und Jahr)

3. Ist die 1. Metastase bekannt? ja / nein
   a) wo (Körperstelle)
   b) seit wann (Monat und Jahr)
   c) Behandlung:
      Wobe Mugos/ Strahlentherapie/ Exstirpation

4. Sind weitere Metastasen bekannt?
   a) wo (Körperstelle)
   b) seit wann (Monat und Jahr)
   c) Behandlung
      Wobe Mugos/ Strahlentherapie/ Exstirpation

5. Bei Tod des Patienten
   a) Tod durch allgemeine Generalisation
      (multiple Metastasierung)? ja / nein
   b) Tod durch andere Ursache?
      (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, anderes Krebsleiden, Unfall.....)

Von den 68 Ärzten antworteten 62 Ärzte. Von 3 Ärzten blieb die Antwort aus, weitere 3 Ärzte waren verstorben oder unbekannt verzogen. Die Fragebögen gingen in der Hautklinik während der Monate Juli/ August 78 nach Beantwortung wieder ein, so daß auch für die Patienten von 1977 eine Mindestnachbeobachtungszeit von 6 Monaten vorliegt.

B. Eigene Ergebnisse

I. Geschlechtsverteilung

In den 16 Jahren von Anfang 1962 bis Ende 1977 wurden in der Hautklinik Augsburg insgesamt 195 Patienten mit Melanom und 23 Patienten mit Melanosis circumscripta praeblastomatosa (Mcp) behandelt. In der Tabelle 1 sind die jährlichen Zugänge von Melanompatienten mit Primärtumor (durchschnittlich 12, schwankend zwischen 2 bis 23 Zugängen pro Jahr) zusammengestellt.

Tabelle 1 Jährlicher Zugang von Melanompatienten mit Primärtumor und Patienten mit Mcp bei Erstbehandlung und ihre Geschlechtsverteilung

	Jahr	Zahl der Mel.-Patienten	♂	♀	Zahl der Mcp-Patienten	♂	♀
1	1962	6	2	4	-		
2	1963	9	2	7	-		
3	1964	2	1	1	-		
4	1965	9	4	5	1	-	1
5	1966	10	3	7	2	-	2
6	1967	10	3	7	2	-	2
7	1968	13	5	8	-		
8	1969	17	4	13	1	-	1
9	1970	18	6	12	1	1	-
10	1971	12	4	8	3	1	2
11	1972	6	-	6	2	1	1
12	1973	8	4	4	1	-	1
13	1974	19	5	14	-		
14	1975	14	4	10	4	-	4
15	1976	19	5	14	2	1	1
16	1977	23	9	14	4	1	3
zus.		195	61	134	23	5	18
			31,3%	68,7%		21,7%	78,3%

Vom Melanom befallen waren 61 = 31,3 % Männer und 134 = 68,7 % Frauen. Die Fälle mit Melanosis circumscripta praeblastomatosa verteilen sich nach ihrem Geschlecht auf 5 Männer = 27,7 % und 18 Frauen = 78,3 %. Da diese Fälle für die vorliegende Fragestellung ohne Bedeutung sind, wurden sie nicht analysiert.

II. Altersverteilung

1.) Altersklassen

Bezüglich der Altersverteilung der Melanompatienten verdient der Vorhebung, daß die mittlere Altersklasse zwischen 40 und 69 Jahren mit 137 Patienten = 70,3 % den Hauptteil einnimmt (vgl. Tab. 2). Dabei ist die Verteilung zwischen dem 40. - 49. und 50. - 59. Lebensjahr mit jeweils 42 Patienten = 21,6 % gleich, während zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr eine Zunahme erfolgt (53 Patienten = 27,1 %).

Insgesamt liegt das Durchschnittsalter beim Krankengut bei 54,6 Jahren. Das Durchschnittsalter der Männer bei der Erstbehandlung liegt mit 56,2 Jahren mehr als 2 Jahre höher als bei den Frauen (53,9 Jahre).

Tabelle 2 Aufteilung aller Melanompatienten mit Primärtumor in die einzelnen Altersklassen

Alter bei Erstbehandlung mit PT	♂	♀	gesamt	% aller Pat.	
10 - 19	-	3	3	1,5	
20 - 29	3	6	9	4,6	13,8
30 - 39	5	10	15	7,7	
40 - 49	11	31	42	21,6	
50 - 59	11	31	42	21,6	70,3
60 - 69	22	31	53	27,1	
70 - 79	8	15	23	11,8	
80 - 89	1	6	7	3,6	15,9
90 - 99	-	1	1	0,5	

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 2

Jüngste Patientin	: 18 Jahre
Älteste Patientin	: 92 Jahre
Durchschnittsalter ♂	: 56,2 Jahre
Durchschnittsalter ♀	: 53,9 Jahre
Durchschnittsalter gesamt	: 54,6 Jahre

Zur Erläuterung werden nachfolgend die Krankheitsverläufe der jüngsten (18 Jahre) und der ältesten (92 Jahre) Patientinnen auszugsweise mitgeteilt.

18jährige Patientin: Stat. Einweisung erfolgte nach der Vorstellung beim Dermatologen. Anamnese: Vor etwa 1 Jahr sei erstmals an der rechten Wade ein dunkler Tumor von ihr entdeckt worden, der sich seit 6 Wochen verändert habe (Juckreiz, Blutung, Wachstum, Dunklerwerden).
Befund: Pfenniggroßer, erhabener, blau-schwarzer Herd auf der rechten Wade mit Schuppenbildung, keine tastbaren regionalen Lymphknoten.
Operation des PT: CO_2-KK-Excision in LA*, anschließend Dehnungsplastik.
Histologischer Befund: Noduläres Melanom, Tiefe III, globoidzellig, alveolärer Aufbau, keine Stromareaktion, Atypiegrad: undifferenziert, Pigmentproduktion: stark.
Verlauf: Nach 1 1/4 Jahren taubeneigroße Lymphknotenmetastase in der rechten Leiste. Nach 1 1/2 Jahren: Metastasierung des kleinen Beckens, paraaortal.
Behandlung: Bei der Erstbehandlung in der Klinik: tägliche Wobe-Mugos-Injektionen im., anschließend 4 Wobe-Mugos-Dragees/die regelmäßig. Verordnung einer milchsäurereichen Diät. Rö-Tiefenbestrahlung - 4000 R auf tastbare und 3000 R auf nicht tastbare Lymphknotenmetastasen.
Patientin verstarb nach 2 1/2 Jahren an allgemeiner Generalisation.

92jährige Patientin: Stat.Einweisung durch Dermatologen. Anamnese: Seit etwa 5 Monaten sei eine Geschwulst am Zeigefinger gewachsen, die jucke und nässe.
Befund: Am Zeigefingergrundglied: 4 mm großer, erhabener, blaßgrauer Tumor mit rauher, rosa-bräunlicher Oberfläche, keine Blutkrusten.
Operation des PT: LA - Tumor in toto excidiert, Heilung glatt. Keine Rö-Behandlung wegen schwerer perniciöser Anämie, ebenfalls Verzicht auf Verordnung von Wobe Mugos.
Histologischer Befund: Noduläres Melanom, Tiefe V, weitgehend apigmentiert, globoidzellig, alveolär, schwache Stromareaktion, Atypiegrad: differenziert.
Verlauf: Keine Metastasen.
Patientin verstarb nach 5 Monaten infolge ihres hohen Alters an Herzinsuffizienz und perniciöser Anämie.

* CO_2=Kohlensäureschneevereisung, KK=kaltkaustische Excision, LA=Lokalanästhesie

2.) Durchschnittsalter bei den verschiedenen Melanomtypen

Gegenwärtig wird das Melanom makroskopisch und mikroskopisch klinisch in folgende Untergruppen geteilt:

a) Noduläres Melanom (NM)

b) Melanom auf Melanosis circumscripta praeblastomatosa (Melanom auf Mcp)

c) Superficiell spreitendes Melanom (SSM)

Diese nicht ganz unbestrittene Einteilung wird in der vorliegenden Arbeit benutzt. Altersmäßig bestehen gewisse Differenzen (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3 Durchschnittsalter nach der Morphologie der Melanome

Durchschnitts-alter	NM			Mel. auf Mcp			SSM		
	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.	♂	♀	ges.
Jahre	58,2	55,7	56,6	55,7	54,8	55,1	51,8	49,6	50,2

Das Durchschnittsalter beim SSM liegt mit 50,2 Jahren am niedrigsten. Es wird gefolgt vom Melanom auf Mcp mit 55,1 Jahren und erst dann vom NM mit 56,6 Jahren.

III. Melanomtypen - 2 primäre Melanome

Im Augsburger Krankengut finden sich 4 Melanompatienten mit jeweils 2 primären Melanomen, deren Diagnose histologisch gesichert ist. So ergibt sich die Zahl von 199 Melanomen bei 195 Patienten (vgl. Tab. 4). Insgesamt überwiegen die nodulären Melanome, gefolgt von den Melanomen auf Mcp. Die superficiell spreitenden Melanome machen etwa nur die Hälfte der nodulären Melanome aus.

Tabelle 4 Aufteilung sämtlicher 199 Melanome nach der Morphologie

Morphologie	Melanomzahl ♂	Melanomzahl ♀	Melanomzahl gesamt
NM	30	51	81
Mel. auf Mcp	22	51	73
SSM	12	33	45

4 Patienten mit 2 Melanomen bei 195 Patienten:

1. : NM + Mel. auf Mcp
2. : Mel. auf Mcp + Mel. auf Mcp
3. : Mel. auf Mcp + Mel. auf Mcp
4. : SSM + SSM

Multiple primäre Melanome stellen nach wie vor Besonderheiten dar, weswegen die 4 Beobachtungen nachfolgend auszugsweise berichtet werden.

1. Fall: Ein männlicher, 71jähriger Patient, dem angeblich seit 6 Monaten zwei dunkle "Flecken" an der linken Schläfe und am linken Ohr gewachsen seien.
Befund: Linke Schläfe - bohnengroßer, dunkelbrauner, derber Tumor. Linkes Ohr - kleinfingernagelgroße, dunkelbraune, verrucöse Veränderung.
Nach einem einmaligen Röntgenschlag von 3000r/IV erfolgte die Excision beider Herde.
Histologie: Linke Schläfe: noduläres Melanom, Tiefe V, globoidzellig, alveolärer Aufbau, keine Stromareaktion, schwache Pigmentproduktion, Atypiegrad: undifferenziert.
Linkes Ohr: Melanom auf Mcp, Tiefe II, globoidzellig, alveolärer Aufbau, schwache Stromareaktion, starke Pigmentproduktion, Atypiegrad: differenziert.
Der Patient lebt nach einer Nachuntersuchungszeit von 1 Jahr mit einer Metastase am linken Unterkieferwinkel, die sich nach 2 Monaten gebildet hat.
Therapie: Bei stat. Erstbehandlung Wobe-Mugos-Injektionen im., danach regelmäßig Einnahme von 4x1 Dragee Wobe-Mugos/die, Röntgentiefenbestrahlung.

2. Fall: Ein männlicher, 70jähriger Patient, der seit 10 - 15 Jahren ein "Muttermal" unterhalb der linken Brust habe.
Befund: Linke Brustseite mit bohnengroßer, schwarz-brauner, scharf begrenzter Infiltration. In der Mitte verrucös verändert.
Therapie: 1x3000r/IV, CO_2-KK-Excision-Naht.
Histologie: Linke Brustseite: Melanom auf Mcp, Tiefe III, globoidzellig, alveolärer Aufbau, schwache Stromareaktion, starke Pigmentproduktion, Atypiegrad: differenziert.
7 Monate später kam der Patient wieder in die Klinik.
Befund: Rechter Oberbauch: stecknadelkopfgroßer, dunkler Tumor.
Therapie: 1x3000r/Dermopan-Stufe IV, CO_2-KK-Excision-Naht.

Histologie: Rechter Oberbauch: 2. Melanom auf Mcp, Tiefe II, globoidzellig, alveolärer Aufbau, schwache Stromareaktion, starke Pigmentproduktion, Atypiegrad: differenziert.
Der Patient lebt bisher ohne Metastasen nach einem Jahr Beobachtungszeit.
Therapie: Wobe-Mugos-Injektionen bei stat. Erstbehandlung, seither regelmäßige Einnahme von 4x1 Dragee Wobe-Mugos/die.

3. Fall: Ein männlicher, 69jähriger Patient, der angeblich seit 1 1/2 Jahren eine schwarze Stelle auf der linken Wange bemerkt habe, die gewachsen sei, gejuckt und geblutet habe.
Befund: 5x4 cm große Hyperpigmentation mit erbsgroßem, dunkel pigmentiertem, erodiertem Tumor mit Kruste.
Therapie: CO_2-KK-Excision-Freihauttransplantat.
Histologie: Linke Wange: Melanom auf Mcp, Tiefe II, gemischtzellig, alveolär/fasziculärer Aufbau, schwache Stromareaktion, starke Pigmentproduktion, Atypiegrad: undifferenziert.
3 1/4 Jahre später kam der Patient erneut mit einem "Muttermal" auf der linken Wange, das sich etwa 6 Monate zuvor gebildet haben soll.
Therapie: 3000r/IV, Excision, Verschiebeplastik.
Histologie: Linke Wange: 2. Melanom auf Mcp, Tiefe III, gemischtzellig, fasziculär/alveolärer Aufbau, keine Stromareaktion, starke Pigmentproduktion, Atypiegrad: undifferenziert.
Der Patient verstarb nach 6 1/2 Jahren ohne Metastasen an Lungenembolie.
Therapie: Bei stat. Erstbehandlung täglich Wobe-Mugos-Injektionen, danach 4x1 Dragee Wobe-Mugos/die.

4. Fall: Eine 59jährige Patientin, die sich vor etwa 6 Monaten an einem "Leberfleck" am linken Unterschenkel gestoßen habe.
Befund: Markstückgroßer, brauner, unregelmäßig begrenzter Fleck mit erbsgroßem, schwärzlichem, derbem, mit Kruste bedecktem Tumor.
Therapie: 1x3000r/IV, CO_2-KK-Excision-Naht.
Histologie: Linker Unterschenkel: SSM, Tiefe III, globoidzellig, alveolärer Aufbau, schwache Stromareaktion, mittlere Pigmentproduktion, Atypiegrad: undifferenziert.
Nach Ablauf von 4 Jahren erschien die Patientin erneut mit einem dunklen Fleck am linken Unterschenkel, der sich seit einem Jahr gebildet habe, etwa handbreit unterhalb der unauffälligen Op-Narbe.
Therapie: 1x3000r/IV, CO_2-KK-Excision - Naht.
Histologie: Linker Unterschenkel: 2. SSM, Tiefe III, globoidzellig, alveolärer Aufbau, keine Stromareaktion, schwache Pigmentproduktion, Atypiegrad: undifferenziert.
Weitere 2 Jahre später, also 6 Jahre nach Op des 1. Melanoms, trat die 1. Metastase in Narbennähe am linken Unterschenkel auf, die excidiert wurde. 6 Monate danach kam es zu einer weiteren örtlichen Metastasierung, zur LK-Metastasenbildung in der linken Leistengegend. Danach erfolgten die rasche Generalisation und der Tod der Patientin nach insgesamt 6 3/4 Jahren. Während dieser 6 3/4 Jahre war der Patientin die tägliche Einnahme von 4x1 Dragee Wobe-Mugos verordnet worden.

Bei den Doppelmelanomen wird jeweils nur das erste Melanom berücksichtigt, da sonst statistische Fehlschlüsse möglich wären (vergleiche bereinigte Tabelle 5).

Tabelle 5 Unter Berücksichtigung der Patientenzahl: Aufteilung der 195 Melanome nach der Morphologie

Morphologie	♂	% sämtl. Männer	♀	% sämtl. Frauen	gesamt	% sämtl. Patienten
NM	30	15,4	51	26,2	81	41,5
Mel. auf Mcp	19	9,7	51	26,2	70	35,9
SSM	12	6,1	32	16,4	44	22,6
Summe	61	31,2	134	68,8	195	100,0

IV. Entwicklungszeit

1.) Allgemein

Unter Entwicklungszeit des Melanoms wird die vom Patienten angegebene Zeitspanne verstanden, die von der ersten vom Patienten, einem Angehörigen bzw. einem Arzt festgestellten Hautveränderung bis zur Erstbehandlung (= Op des Primärtumors) in der Klinik verstrichen ist.

Nur 24,1 % aller Patienten (vgl. Tab. 6) kamen während der ersten 3 Monate der genannten Entwicklungszeit in die Klinik, weitere 25,1 % bis zum 6. Monat und weitere 27,1 % bis zum 12. Monat. So erschienen während der ersten 12 Monate immerhin schon insgesamt 76,3 % aller Patienten.

Nach eine Entwicklungszeit des Melanoms von 1 1/2 bis 2 Jahren kamen weitere 14,4 % der Patienten zur Erstbehandlung, nach 2 1/2 bis 5 Jahren weitere 7,2 % und nach über 5 Jahren nur noch weitere 2,1 %.

Tabelle 6 Entwicklungszeit des Melanoms bis zur Op

Entwicklungszeit	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	% sämtl. Pat.
2 Wochen	1	2	3	19	28	47	24,1
4 Wochen	2	5	7				
6 Wochen	4	4	8				
8 Wochen	6	7	13				
10 Wochen	-	3	3				
3 Monate	6	7	13				
4 Monate	2	3	5	17	32	49	25,1
5 Monate	1	5	6				
6 Monate	14	24	38				
7 Monate	2	3	5	16	37	53	27,1
3/4 Jahr	2	9	11				
1 Jahr	12	25	37				
1 1/2 Jahre	3	4	7	5	23	28	14,4
2 Jahre	2	19	21				
2 1/2 Jahre	1	1	2	3	11	14	7,2
3 Jahre	1	4	5				
4 Jahre	-	3	3				
5 Jahre	1	3	4				
über 5 Jahre	1	3	4	1	3	4	2,1
Summe	61	134	195	61	134	195	100,0

2.) Nach der Morphologie des Melanoms

Bemerkenswert sind die Unterschiede bezüglich der Entwicklungszeiten bei den verschiedenen Melanomtypen (vgl. Tab. 7). Patienten mit NM oder SSM kommen beträchtlich früher zur Behandlung als Patienten mit Melanom auf Mcp.

Tabelle 7 Entwicklungszeit des Melanoms bis zur Op nach der Morphologie des Melanoms

Entwicklungszeit	NM					Mel. auf Mcp					SSM				
	♂	♀	zus.	ges.	% all. Pat.	♂	♀	zus.	ges.	% all. Pat.	♂	♀	zus.	ges.	% all. Pat.
2 Wochen	1	1	2			–	–	–			–	1	1		
4 Wochen	–	2	2			–	1	1			2	2	4		
6 Wochen	3	4	7	27	13,8	1	–	1	11	5,7	–	–	–	9	4,6
8 Wochen	5	4	9	33,3%		1	2	3	15,7%		–	1	1	20,4%	
10 Wochen	–	1	1			–	1	1			–	1	1		
3 Monate	4	2	6			1	4	5			1	1	2		
4 Monate	–	2	2			–	–	–			2	1	3		
5 Monate	1	1	2	23	11,8	–	1	1	8	4,1	–	3	3	18	9,2
6 Monate	8	11	19	28,4%		2	5	7	11,4%		4	8	12	40,9%	
7 Monate	2	1	3			–	1	1			–	1	1		
3/4 Jahr	1	3	4	19	9,7	1	4	5	24	12,3	–	2	2	10	5,2
1 Jahr	2	10	12	23,5%		9	9	18	34,3%		1	6	7	22,7%	
1 1/2 Jahre	1	2	3	7	3,6	1	1	2	16	8,2	1	1	2	5	2,6
2 Jahre	–	4	4	8,6%		1	13	14	22,9%		1	2	3	11,4%	
2 1/2 Jahre	1	–	1			–	1	1			–	–	–		
3 Jahre	1	1	2	5	2,6	–	3	3	8	4,1	–	–	–	1	0,5
4 Jahre	–	1	1	6,2%		–	1	1	11,4%		–	1	1	2,3%	
5 Jahre	–	1	1			1	2	3			–	–	–		
über 5 Jahre	–	–	–	–	–	1	2	3	3	1,5	–	1	1	1	0,5
									4,3%					2,3%	
Summe	30	51		81	41,5	19	51		70	35,9	12	32		44	22,6

61,7 % der Patienten mit nodulärem Melanom bzw. 61,3 % der Patienten mit SSM stehen mit einer Entwicklungszeit bis zu 6 Monaten nur 27,1 % der Patienten mit Melanom auf Mcp gegenüber.

34,3 % aller Patienten mit Melanom auf Mcp weisen eine Entwicklungszeit von 7 bis 12 Monaten auf und noch 22,9 % Entwicklungszeiten von 1 1/2 bis zu 2 Jahren.

V. Art der vom Patienten festgestellten Hautveränderung

Es sind immer wieder ähnliche krankhafte Veränderungen der Haut, die den Patienten veranlassen, einen Arzt aufzusuchen (vgl. Tab. 8). Diese Angaben sind im allgemeinen nur mit einer gewissen Einschränkung verwertbar. So werden zum Beispiel dunkle "Flecken" oft viel später, erst als sie bereits Beschwerden verursachen, bemerkt oder auch als "neu" bezeichnet.

Tabelle 8 Vor der Op des PT vom Patienten festgestellte Veränderungen

Art der Veränderung	Zahl der Pat.		% sämtl. Pat.	
A. Veränderung eines bekannten alten Pigmentfleckes				
1. Juckreiz, Nässen/Blutung, Dunklerwerden oder Schmerz	9		4,6	
2. Wachstum	5		2,6	
3. Wachstum + Dunklerwerden	18		9,2	
4. Wachstum + Dunklerwerden + Nässen/Blutung	27	136	13,8	69,7
5. Wachstum + Dunklerwerden + Juckreiz	18		9,2	
6. Wachstum + Dunklerwerden + Juckreiz + Nässen/Blutung	5		2,6	
7. Wachstum + Juckreiz + Nässen/Blutung	22		11,3	
8. Wachstum + Nässen/Blutung	32		16,4	
B. Bildung eines neuen Pigmentflecks				
1. Wachstum	15		7,7	
2. Wachstum + Jucken	8	52	4,1	26,7
3. Wachstum + Jucken + Nässen/Blutung	11		5,7	
4. Wachstum + Nässen/Blutung	18		9,2	
C. Zufallsdiagnose	7	7	3,6	3,6
zus.	195	195	100,0	100,0

Fast 70 % sämtlicher Patienten gaben Veränderungen oder Umwandlungen eines bekannten "Pigmentflecks" oder "Muttermals" an.

(1. Juckreiz, Nässen, Blutung, Dunklerwerden oder Schmerz
2. Wachstum
3. Wachstum und Dunklerwerden
4. Wachstum und Dunklerwerden und Nässen/Blutung
5. Wachstum und Dunklerwerden und Juckreiz
6. Wachstum und Dunklerwerden und Juckreiz und Nässen/Blutung
7. Wachstum und Juckreiz und Nässen/Blutung
8. Wachstum und Nässen/Blutung).

Bei den übrigen Patienten (etwa 30 %) soll ein neuer "Pigmentfleck" gewachsen sein.

(1. Wachstum
2. Wachstum und Jucken
3. Wachstum und Jucken und Nässen/Blutung
4. Wachstum und Nässen/Blutung).

Durch Zufall konnte bei 7 Patienten = 3,6 % der Primärtumor entdeckt werden.

1. Fall: 67jähriger Patient mit schmerzloser Schwellung in rechter Leiste. Excision im einem auswärtigen Krankenhaus - Melanommetastase. Suche nach dem PT - ein kleiner Tumor über dem Kreuzbein wurde gefunden und operiert - histologisch gesichertes Melanom.

2. Fall: 50jähriger Patient, der eine Schwellung in der rechten Leiste bemerkt hat. Später kam er mit einer "Geschwürsbildung" an der Ferse, die außerhalb als blutende Schrunde vergeblich mit Salbe behandelt worden war, in die Klinik. Op - histologisch gesichertes Melanom.

3. Fall: 48jährige Patientin, bei der bei einer Untersuchung während eines Kuraufenthaltes vom Kurarzt der PT am linken Außenknöchel entdeckt wurde. Op - histologisch gesichertes Melanom.

4. Fall: 70jährige Patientin, bei der von der Fußpflegerin der PT an der rechten Fußsohle entdeckt wurde. Op - histologisch gesichertes Melanom.

5. Fall: 51jährige Patientin, die sich bei der Gartenarbeit am Finger verletzt habe. Hausarzt habe nach "Splittern" gesucht - Bildung einer Wucherung. Ausschneidung in einem auswärtigen Krankenhaus - histologisch gesichertes Nagelfalz-Melanom.

6. Fall: 46jährige Patientin, bei der die Fußpflegerin den PT an der linken Ferse entdeckte. Op - histologisch gesichertes Melanom.

7. Fall: 54jährige Patientin, die wegen Fußsohlenwarzen links in die Klinik kam. Eine verdächtige Stelle am rechten Unterschenkel wurde entdeckt. Op - histologisch gesichertes Melanom.

VI. Lokalisation

1.) Nach Geschlecht

Besonders beachtet bezüglich der Prognose wird seit jeher die Lokalisation des primären Melanoms (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9 Lokalisation des Melanoms nach Geschlecht

Lokalisation		♂	♀	zus.	♂	♀	gesamt	% all. Pat.
Kopf und Hals	Gesicht	10	26	36				
	Kopfhaut	3	2	5	13	31	44	22,6
	Hals	-	3	3	21,3%	23,1%		
Rumpf	Brust	9	1	10				
	Bauch	6	5	11	34	12	46	23,6
	Rücken	19	6	25	55,7%	9,0%		
obere Extremitäten	Oberarm	2	12	14				
	Unterarm	-	8	8	2	23	25	12,8
	Hand	-	3	3	3,3%	17,2%		
untere Extremitäten	Oberschenkel	2	5	7				
	Knie	3	1	4	7	54	61	31,3
	Unterschenkel	2	48	50	11,5%	40,3%		
	Fuß	5	14	19	5	14	19	9,7
					8,2%	10,4%		
Summe		61	134	195	61	134	195	100,0

Bei der Lokalisation des Primärtumors zeigt sich, daß bei 31,3 % der Patienten die unteren Extremitäten (ohne Fuß !), bei 23,6 % der Rumpf, bei 22,6 % der Kopf- und Halsbereich, bei 12,8 % die oberen Extremitäten und bei 9,7 % der Fuß befallen sind.
Es fällt besonders auf, wie häufig die Männer, nämlich mit 55,7 % ihrer Melanome, vom Melanom des Rumpfes befallen werden; im Verhältnis Rücken zu Bauch und Brust etwa zu gleichen Teilen. Die Frauen dagegen weisen nur in 9,0 % Melanome des Rumpfes auf.

Ebenso auffällig ist der gehäufte Melanombefall bei den Frauen an den unteren Extremitäten, der 40,3 % der Melanome bei den Frauen ausmacht, bei den Männern dagegen nur 11,5 %.
Es stehen 48 Unterschenkelmelanomen der Frauen nur 2 Unterschenkelmelanome der Männer gegenüber. Auch die Melanome der oberen Extremitäten fallen fast ausschließlich auf die Frauen.
Im Kopfbereich und beim Fuß sind die Melanome auf Männer und Frauen etwa gleich verteilt.

2.) Nach der Morphologie

Zusätzliche prognostische Gesichtspunkte sind von einer Zuordnung der Lokalisation zur Morphologie des Melanoms zu erwarten.
Aus Tabelle 10 wird ersichtlich, daß über die Hälfte der nodulären Melanome zu etwa gleichen Teilen auf Kopf und Rumpf fallen.

Tabelle 10 Lokalisation des Melanoms nach seiner Morphologie

Lokalisation		NM					Mel. auf Mcp					SSM				
		♂	♀	zus.	ges.	% all. Pat.	♂	♀	zus.	ges.	% all. Pat.	♂	♀	zus.	ges.	% all. Pat.
Kopf u. Hals	Gesicht	3	14	17			6	12	18			1	–	1		
	Kopfh.	3	2	5	23	11,8	–	–	–	18	9,2	–	–	–	3	1,5
	Hals	–	1	1	28,4%		–	–	–	25,7%		–	2	2	6,8%	
Rumpf	Brust	4	–	4			2	–	2			3	1	4		
	Bauch	5	2	7	21	10,8	1	2	3	13	6,6	–	1	1	12	6,2
	Rücken	9	1	10	25,9%		7	1	8	18,6%		3	4	7	27,3%	
obere Extr.	O-Arm	2	8	10			–	2	2			–	2	2		
	U-Arm	–	2	2	13	6,6	–	4	4	6	3,1	–	2	2	6	3,1
	Hand	–	1	1	16,1%		–	–	–	8,6%		–	2	2	13,6%	
unt. Extr.	O-Sche.	–	2	2			1	2	3			1	1	2		
	Knie	–	–	–	15	7,7	1	1	2	28	14,4	2	–	2	18	9,2
	U-Sche.	–	13	13	18,5%		1	22	23	40,0%		1	13	14	40,9%	
	Fuß	4	5	9	9 11,1%	4,6	–	5	5	5 7,1%	2,6	1	4	5	5 11,4%	2,6
Summe		30	51		81	41,5	19	51		70	35,9	12	32		44	22,6

40 % der Melanome auf Mcp finden sich an den unteren Extremitäten und reichlich 25 % am Kopf.
Auch das SSM befällt zu annähernd 40 % die unteren Extremitäten und liegt mit 27,3 % mit Lokalisation am Rumpf etwa in der Größenordnung des nodulären Melanoms. Auffällig ist beim SSM der geringe Befall des Kopfes.

VII. Histologische Befunde

1.) Erläuterung der 7 ausgewählten Kriterien

Vor Erläuterung der Tabellen mit den histologischen Befunden wird auf die 7 ausgewählten Kriterien eingegangen, nach denen jedes histologische Präparat befundet wurde.

1. Beim Zelltyp wurde in globoidzellige (über 75 % der Zellen), spindelzellige (über 75 % der Zellen) und gemischtzellige (jeweils etwa 50 % der Zellen) Melanome unterteilt.
2. Der Aufbau kann vorwiegend rein alveolär, rein fasziculär oder gemischt alveolär/fasziculär sein. Die gemischt alveolär/fasziculären Melanome wurden noch in überwiegend alveolär/fasziculäre und in fasziculär/alveoläre Formen unterteilt.
3. Nach der Morphologie wurde in das Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa, das noduläre Melanom und das superficiell spreitende Melanom eingeteilt.
   a) Das Melanom auf Mcp ist dadurch gekennzeichnet, daß immer bereits die Basalmembran von malignen Melanocyten oder Melanocytennestern durchbrochen ist. Die Tumorzellen sind vorwiegend als sehr unregelmäßig große, bizarre und verzweigte Zellen in den basalen Epidermisschichten vorhanden. Die Epidermis neigt zu atrophischer Verdünnung, und im Corium ist meist eine entzündliche Stromareaktion vorzufinden. Je tiefer das Melanom eindringt, je mehr verliert sich die Stromareaktion. Die Entstehung des Melanoms ist dann nur noch an den Rändern zu erkennen.
   b) Das noduläre Melanom weist die verschieden gestalteten Melanocyten nicht nur in der Epidermis und unmittelbar darunter auf, sondern immer bereits im Corium oder noch tiefer. Die entzünd-

liche Stromareaktion darunter verliert sich ebenfalls immer mehr, je tiefer die Melanocyten nach unten vordringen.

c) Beim superficiell spreitenden Melanom finden sich stets die runden, großen, cytoplasmareichen Melanocyten mit ihren rundlichen Zellkernen zusätzlich zu den anderen verschieden gestalteten Melanocyten. Diese blasig aussehenden "pagetoiden" Melanocyten kommen isoliert oder als Zellnester gruppiert, oft in allen Epidermisabschnitten vor. Die Epidermis ist durch eine deutliche Hyperplasie gekennzeichnet.

4. Die Melanomtiefe wurde nach der Clark'schen Einteilung bestimmt.

   Tiefe I : Die Melanocyten befinden sich allein in der Epidermis oberhalb der Basalmembran (siehe Anmerkung unten).

   Tiefe II : Die Melanocyten sind durch die Basalmembran bis ins Stratum papillare gewandert.

   Tiefe III: Die Melanocyten reichen bis in die Grenzzone zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare.

   Tiefe IV : Die Melanocyten befinden sich bereits zwischen den Kollagenfasern im Stratum reticulare.

   Tiefe V : Die Melanocyten dringen bis in das subcutane Fettgewebe vor.

5. Der Atypiegrad wurde in 3 Gruppen eingeteilt, in differenziert, undifferenziert und gemischt.

   Bei den "differenzierten" Melanomen bieten die Melanocyten ein vorwiegend monomorphes Zellbild (über 75 % der Zellen), dagegen bei den "undifferenzierten" Melanomen ein weitgehend polymorphes Zellbild (über 75 % der Zellen).

   Als "gemischte" Melanome werden die Melanome klassifiziert, die monomorphe und polymorphe Zellverbände zu etwa gleichen Teilen aufweisen.

6. Die Einteilung der Pigmentproduktion erfolgte in 4 Gruppen, in Melanome mit fehlender, schwacher, mittlerer und starker Pigmentproduktion.

7. Als Stromareaktion wurde das Infiltrat beurteilt, das die Melanomzellen nach unten hin abdeckt. Dieses Infiltrat liegt also wie eine

* Die Tiefe I wurde in der Arbeit nicht berücksichtigt.

Zwischenschicht zwischen der nach oben kranken und nach unten gesunden Haut in entsprechender Tiefe oder es fehlt ganz.
Es wurde eingeteilt in

a) keine Stromareaktion
b) schwache Stromareaktion (Ansammlung von wenigen, locker angeordneten Rundzellen)
c) starke Stromareaktion (dichte Rundzelleninfiltration).

In den nachfolgenden Tabellen werden die oben erläuterten 7 Kriterien sämtlich miteinander in Beziehung gesetzt, um hieraus histo-morphologische Gesichtspunkte für die Prognose des Melanoms zu gewinnen.

2.) Zelltyp/Melanomaufbau und Beziehung zu den übrigen Kriterien

Unterteilt man das Beobachtungsgut nach cytologischen Gesichtspunkten (vgl. Tab. 11 a-f), so ergibt sich, daß es sich in der überwiegenden Zahl der Präparate, etwa bei annähernd 2/3, um rein globoidzellige Tumoren handelt. Etwa 1/3 der Präparate fällt auf gemischtzellige Tumoren, bei denen globoidale und spindelzellige Zellen zu ungefähr gleichen Teilen vorkommen. Mit nur 6,7 % aller Melanome weisen verschwindend wenig den rein spindelzelligen Zelltyp auf.

Setzt man den Zelltyp in Beziehung zum Aufbau des Melanoms, so zeigt sich, daß praktisch alle globoidzelligen Tumoren einen alveolären, alle gemischtzelligen Tumoren einen "gemischten" (davon etwa 2/3 einen alveolär/fasziculären und etwa 1/3 einen faszicular/alveolären Aufbau) und alle spindelzelligen Melanome einen fasziculären Aufbau aufweisen (vgl. Tab. 11 a).

Tabelle 11 a Zelltyp und Melanomaufbau

Zelltyp	alveolär	alveolär/ faszicular	faszicular/ alveolär	faszicular	Summe
globoid-zellig	119 (98,4%)	-	1 (0,8%)	1 (0,8%)	121 (62,0%)
gemischt-zellig	2 (3,3%)	40 (65,6%)	19 (31,1%)	-	61 (31,3%)
spindel-zellig	-	1 (7,7%)	-	12 (92,3%)	13 (6,7%)
Summe	121 (62,0%)	41 (21,0%)	20 (10,3%)	13 (6,7%)	195 (100,0%)

Weil also ein bestimmter Zelltyp immer einem bestimmten Aufbau entspricht, werden im weiteren Verlauf die Zelltypen mit dem Aufbau zusammengefaßt den anderen Kriterien des Melanoms gegenübergestellt.

Werden Zelltypen/Aufbau und Melanomtypen in Beziehung gesetzt, so ergibt sich, daß von den globoidzellig/alveolären Tumoren die meisten (mit 43,8 %) auf das noduläre Melanom fallen und sich der Rest ungefähr gleich auf das Melanom auf Mcp und das SSM verteilt (vgl. Tab. 11 b).

Tabelle 11 b Zelltyp/Aufbau und Morphologie

Zelltyp/Aufbau	NM	Mel.a. Mcp	SSM	Summe
globoidzellig/ alveolär	53 (43,8%)	35 (28,9%)	33 (27,3%)	121 (62,0%)
gemischtzellig/ gemischt	23 (37,7%)	28 (45,9%)	10 (16,4%)	61 (31,3%)
spindelzellig/ fasciculär	5 (38,5%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	13 (6,7%)
Summe	81 (41,5%)	70 (35,9%)	44 (22,6%)	195 (100,0%)

Dagegen sind von den gemischtzellig/"gemischten" Tumoren fast die Hälfte Melanome auf Mcp, gefolgt von den nodulären Melanomen mit 37,7 % und den wenigen restlichen superficiell spreitenden Melanomen.
Die wenigen rein spindelzelligen und fasziculär aufgebauten Tumoren verteilen sich zur Hälfte auf das Melanom auf Mcp und mit 5 Fällen auf das noduläre und nur einem Fall auf das superficiell spreitende Melanom.

Wesentliche Unterschiede bezüglich Zelltyp/Aufbau und Eindringtiefe ergeben sich nicht (vgl. Tab. 11 c). Die Tiefe III überwiegt mit 42,2 % bei den globoidzellig/alveolären Tumoren, gefolgt von der Tiefe IV bei einem Drittel und der Tiefe V bei immerhin noch 16,5 %.

Bei den gemischtzellig/"gemischten" Tumoren sind die Tiefe III weitaus höher mit fast 60 %, die Tiefe IV mit etwa einem Drittel und die Tiefe V mit nur etwa 3 % beteiligt.

Auffällig ist, daß von den wenigen rein spindelzellig/fasziculären Tumoren fast die Hälfte bis in die Tiefe IV und sogar 2 bis in die Tiefe V reichen.

Tabelle 11 c Zelltyp/Aufbau und Eindringtiefe

Zelltyp/Aufbau	II	III	IV	V	Summe
globoidzellig/ alveolär	9 (7,4%)	51 (42,2%)	41 (33,9%)	20 (16,5%)	121 (62,0%)
gemischtzellig/ gemischt	3 (4,9%)	36 (59,0%)	20 (32,8%)	2 (3,3%)	61 (31,3%)
spindelzellig/ fasziculär	1 (7,7%)	4 (30,8%)	6 (46,1%)	2 (15,4%)	13 (6,7%)
Summe	13 (6,7%)	91 (46,7%)	67 (34,3%)	24 (12,3%)	195 (100,0%)

Hinsichtlich des Atypiegrades verdient der Hervorhebung, daß mehr als die Hälfte aller globoidzellig/alveolären Tumoren einen "undifferenzierten" Atypiegrad aufweisen (vgl. Tab. 11 d).

Tabelle 11 d Zelltyp/Aufbau und Atypiegrad

Zelltyp/Aufbau	differenziert	gemischt	undifferenziert	Summe
globoidzellig/ alveolär	30 (24,8%)	27 (22,3%)	64 (52,9%)	121 (62,0%)
gemischtzellig/ gemischt	14 (22,9%)	20 (32,8%)	27 (44,3%)	61 (31,3%)
spindelzellig/ fasziculär	3 (23,0%)	5 (38,5%)	5 (38,5%)	13 (6,7%)
Summe	47 (24,1%)	52 (26,7%)	96 (49,2%)	195 (100,0%)

Die Polymorphie im Zellbild geht über die gemischtzellig/"gemischten" zu den spindelzellig/fasziculären Tumoren immer weiter zurück. Umgekehrt verhält sich der "gemischte" Atypiegrad, wo die polymorph und monomorph gemischt erscheinenden Zellanteile bei den globoidzelligen Tumoren am wenigsten vorkommen, um bei den gemischtzelligen anzusteigen und bei den wenigen spindelzelligen am höchsten zu liegen.

Bei allen 3 Zelltypen ist der Atypiegrad "differenziert" mit über 20 % gleichmäßig vertreten.

Bei Gegenüberstellung der globoidzellig/alveolären und gemischtzellig/"gemischten" Tumoren zur Pigmentproduktion fällt auf, daß bei den genannten Tumoren gleiche prozentuale Verhältnisse (etwa 50 % starke, etwa 30 % schwache und ca. 20 % mittlere Pigmentproduktion) bestehen (vgl. Tab. 11 e).
Demgegenüber fällt beim spindelzellig/fasziculären Melanom auf, daß die Pigmentproduktion überwiegend schwach ist.

Tabelle 11 e Zelltyp/Aufbau und Pigmentproduktion

Zelltyp/Aufbau	fehlt	schwach	mittel	stark	Summe
globoidzellig/ alveolär	2 (1,7%)	34 (28,1%)	24 (19,8%)	61 (50,4%)	121 (62,0%)
gemischtzellig/ gemischt	1 (1,6%)	20 (32,8%)	10 (16,4%)	30 (49,2%)	61 (31,3%)
spindelzellig/ fasziculär	1 (7,7%)	6 (46,1%)	2 (15,4%)	4 (30,8%)	13 (6,7%)
Summe	4 (2,0%)	60 (30,8%)	36 (18,5%)	95 (48,7%)	195 (100,0%)

Besondere Beachtung hat im Schrifttum immer wieder das Fehlen oder Vorhandensein einer Stromareaktion gefunden. In der Tabelle 11 f werden die einzelnen Zelltypen und der Aufbau der Tumoren zur Stromareaktion bezogen.

Tabelle 11 f Zelltyp/Aufbau und Stromareaktion

Zelltyp/Aufbau	keine	schwach	stark	Summe
globoidzellig/ alveolär	56 (46,3%)	55 (45,4%)	10 (8,3%)	121 (62,0%)
gemischtzellig/ gemischt	17 (27,9%)	30 (49,2%)	14 (22,9%)	61 (31,3%)
spindelzellig/ fasziculär	5 (38,5%)	5 (38,5%)	3 (23,0%)	13 (6,7%)
Summe	78 (40,0%)	90 (46,2%)	27 (13,8%)	195 (100,0%)

Die globoidzellig/alveolären Geschwülste weisen zu annähernd gleichen Teilen keine oder nur eine schwache Stromareaktion auf. Bei ihnen bilden die Tumoren mit starker Stromareaktion die Ausnahme.
Von den gemischtzelligen Tumoren haben immerhin die Hälfte eine schwa-

che und über 20 % eine starke Stromareaktion.
Unter den wenigen spindelzellig/fasziculären Tumoren finden sich ebenfalls 20 % mit starker Stromareaktion; die übrigen Tumoren weisen zu gleichen Teilen keine oder eine schwache Stromareaktion auf.

Es muß vermerkt werden, daß infolge der kleinen Zahl von nur 13 rein spindelzellig/fasziculären Tumoren die Aussagekraft über diese Melanomgruppe beschränkt bleibt.

3.) Melanomtyp und Beziehung zu den übrigen Kriterien

Besondere prognostische Gesichtspunkte waren zu erwarten bei jeweiliger Zuordnung der 3 Melanomtypen zu Zelltyp/Aufbau, Eindringtiefe, Atypiegrad, Pigmentproduktion und Stromareaktion (vgl. Tab. 12 a-e).

Die Häufigkeit dieser 3 Melanomtypen ist bereits in den Tabellen 4 und 5 aufgeschlüsselt und vorausgeschickt worden.

Setzt man die Melanomtypen in Beziehung zu den Zelltypen/Aufbau, so zeigt sich, daß von den superficiell spreitenden Melanomen der weit höchste Anteil (zu 75%) globoidzellig/alveolär aufgebaut ist (vgl. Tab. 12 a).

Tabelle 12 a Morphologie und Zelltyp/Aufbau

Morphologie	globoid-zellig/ alveolär	gemischt-zellig/ gemischt	spindel-zellig/ fasziculär	Summe
NM	53 (65,4%)	23 (28,4%)	5 (6,2%)	81 (41,5%)
Mel. auf Mcp	35 (50,0%)	28 (40,0%)	7 (10,0%)	70 (35,9%)
SSM	33 (75,0%)	10 (22,7%)	1 (2,3%)	44 (22,6%)
Summe	121 (62,0%)	61 (31,3%)	13 (6,7%)	195 (100,0%)

Die anderen SSMe sind bis auf einen einzigen spindelzellig/fasziculären Tumor alle von gemischtzellig/"gemischtem" Aufbau.
An zweiter Stelle kommt das noduläre Melanom mit über 65 % globoidzellig/alveolären, rund 28 % gemischtzellig/"gemischten" und etwa 6 % spindelzellig/fasziculären Geschwülsten.
Das Melanom auf Mcp weist dagegen nur in der Hälfte globoidzellig/alveoläre, dafür aber zu 40 % gemischtzellig/"gemischte" und immerhin in 10 % spindelzellig/fasziculär aufgebaute Tumoren auf.

Bei Gegenüberstellung der Melanomtypen zur Eindringtiefe (vgl. Tab. 12 b) fällt auf, daß das NM mit nur ca. 25 % seiner Fälle in der Tiefe III beginnt.

Tabelle 12 b Morphologie und Eindringtiefe

Morphologie	II	III	IV	V	Summe
NM	1 (1,2%)	21 (25,9%)	37 (45,7%)	22 (27,2%)	81 (41,5%)
Mel. auf Mcp	6 (8,6%)	45 (64,3%)	18 (25,7%)	1 (1,4%)	70 (35,9%)
SSM	6 (13,6%)	25 (56,8%)	12 (27,3%)	1 (2,3%)	44 (22,6%)
Summe	13 (6,7%)	91 (46,7%)	67 (34,3%)	24 (12,3%)	195 (100,0%)

Seinen weitaus größten Anteil hat es jedoch mit über 45 % in der Tiefe IV. Ganz bemerkenswert hoch ist mit mehr als 27 % sein Vorkommen noch in der Tiefe V.
Beim Melanom auf Mcp spielt erstaunlicherweise die Tiefe II mit nur 8,6 % seiner Fälle keine große Rolle. In der Mehrzahl (zu 64,3%) dringt es in die Tiefe III vor und gelangt nur noch zu etwa 25 % in die Tiefe IV.
Das SSM verhält sich in seiner Tiefenausdehnung ähnlich dem Melanom auf Mcp. Es finden sich mit 13,6 % seiner Fälle etwas mehr als beim Melanom auf Mcp in der Tiefe II, ansonsten verlagert es sich im Vergleich mit dem Melanom auf Mcp nur geringfügig weiter in die Tiefe.

Bei der Gegenüberstellung der Morphologie zum Atypiegrad der Geschwülste ergibt sich eine eindeutige Aussage (vgl. Tab. 12 c).

Tabelle 12 c Morphologie und Atypiegrad

Morphologie	differenziert	gemischt	undifferenziert	Summe
NM	12 (14,8%)	14 (17,3%)	55 (67,9%)	81 (41,5%)
Mel. auf Mcp	27 (38,6%)	21 (30,0%)	22 (31,4%)	70 (35,9%)
SSM	8 (18,2%)	17 (38,6%)	19 (43,2%)	44 (22,6%)
Summe	47 (24,1%)	52 (26,7%)	96 (49,2%)	195 (100,0%)

Die große Mehrzahl (fast 70 %!) aller nodulären Melanome weist einen undifferenzierten Atypiegrad auf, bei den restlichen 30 % überwiegen immer noch die mit "gemischtem" vor denen mit differenziertem Atypiegrad.

Vom SSM sind über 40 % undifferenziert, gefolgt von knapp ebensovielen mit "gemischtem" und nur etwa 18 % mit differenziertem Atypiegrad.

Ganz anders ist das Verhältnis vom Melanom auf Mcp zum Atypiegrad. Beim Melanom auf Mcp kommen annähernd 40 % mit differenziertem und die übrigen 60 % zu etwa gleichen Teilen mit "gemischtem" und undifferenziertem Atypiegrad vor.

Alle 3 Melanomgruppen verhalten sich in ihrer Pigmentproduktion annähernd gleich (vgl. Tab. 12 d). Es überwiegt die starke vor der schwachen und mittleren Pigmentproduktion. Bei nur 4 Melanomen - alle noduläre Melanome - fehlt das Pigment ganz.

Tabelle 12 d Morphologie und Pigmentproduktion

Morphologie	fehlt	schwach	mittel	stark	Summe
NM	4 (4,9%)	29 (35,8%)	7 (8,7%)	41 (50,6%)	81 (41,5%)
Mel. auf Mcp	-	17 (24,3%)	17 (24,3%)	36 (51,4%)	70 (35,9%)
SSM	-	14 (31,8%)	12 (27,3%)	18 (40,9%)	44 (22,6%)
Summe	4 (2,0%)	60 (30,8%)	36 (18,5%)	95 (48,7%)	195 (100,0%)

Im Verhalten der 3 Melanomtypen, besonders vom NM und vom Melanom auf Mcp zur Stromareaktion ergibt sich ein deutlicher Unterschied (vgl. Tab. 12 e).

Tabelle 12 e Morphologie und Stromareaktion

Morphologie	keine	schwach	stark	Summe
NM	45 (55,5%)	31 (38,3%)	5 (6,2%)	81 (41,5%)
Mel. auf Mcp	16 (22,9%)	40 (57,1%)	14 (20,0%)	70 (35,9%)
SSM	17 (38,6%)	19 (43,2%)	8 (18,2%)	44 (22,6%)
Summe	78 (40,0%)	90 (46,2%)	27 (13,8%)	195 (100,0%)

Bei den NMen zeigt sich bei über der Hälfte (55,5%) keine Stromareaktion, die übrigen weisen eine schwache und nur ganz vereinzelt eine starke Stromareaktion auf.
Dagegen sind bei über der Hälfte (57,1%) der Melanome auf Mcp eine schwache und bei immerhin 20 % eine starke Stromareaktion vorhanden.

Das Melanom auf Mcp liegt mit nur 22,9 %, bei denen die Stromareaktion ganz fehlt, am niedrigsten von allen 3 Melanomtypen.
Das SSM nimmt im Verhältnis zum nodulären Melanom und dem Melanom auf Mcp ungefähr eine Zwischenstellung in bezug auf seine Stromareaktion ein.

4.) Eindringtiefe und Beziehung zu den übrigen Kriterien

Die Beurteilung der Eindringtiefe*, welche seit einigen Jahren allgemein üblich geworden ist, stellt für die Prognostik einen besonders wichtigen Parameter dar. Dabei ist die Frage, ob die Einteilung in 5 Stufen hinreichend ist oder namentlich bezüglich Grad III unterteilt bzw. erweitert werden sollte. Die an sich erstrebenswerte exakte Ausmessung wird sich praktisch kaum allgemein realisieren lassen.

In den Tabellen 13 a-e wird die Tiefenausdehnung des Melanoms den anderen Kriterien gegenübergestellt.
Die weitaus größte Anzahl - ungefähr die Hälfte aller Tumoren - reicht bis in die Tiefe III, und über 30 % erstrecken sich in die Tiefe IV.
Die Tiefe V ist mit 12,3 % etwa doppelt so hoch beteiligt wie die Tiefe II. Die Aussagekraft über die Tiefe II ist infolge der kleinen Fallzahl sehr beschränkt.

Setzt man die Melanomtiefe in Beziehung zu den verschiedenen Zelltypen und dem Aufbau der Tumoren (vgl. Tab. 13 a), so ergibt sich, daß in allen Tiefen der globoidzellig/alveoläre Tumor am weitaus häufigsten vorzufinden und von der Tiefe III bis zur Tiefe V immer im Ansteigen begriffen ist.

Tabelle 13 a Eindringtiefe und Zelltyp/Aufbau

Tiefe	globoidzellig/ alveolär	gemischtzellig/ gemischt	spindelzellig/ fasziculär	Summe
II	9 (69,2%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	13 (6,7%)
III	51 (56,0%)	36 (39,6%)	4 (4,4%)	91 (46,7%)
IV	41 (61,2%)	20 (29,8%)	6 (9,0%)	67 (34,3%)
V	20 (83,4%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	24 (12,3%)
Summe	121 (62,0%)	61 (31,3%)	13 (6,7%)	195 (100,0%)

* Im internationalen Schrifttum ist hierfür allgemein der Ausdruck "Level" üblich.

Die Tiefe V erreichen schließlich über 80 % von den globoidzellig/alveolären Tumormassen.
Die gemischtzellig/"gemischten" Geschwülste nehmen ca. den noch verbleibenden Rest in allen Tiefen ein mit rasch fallender Tendenz von der Tiefe III bis zur Tiefe V hin.
Die wenigen spindelzellig/fasziculären Tumoren sind vereinzelt in allen Tiefen aufzufinden.

Aufschlußreich ist die Beziehung der Melanomtiefe zur Morphologie des Melanoms (vgl. Tab. 13 b).

Tabelle 13 b Eindringtiefe und Morphologie

Tiefe	NM	Mel. auf Mcp	SSM	Summe
II	1 (7,6%)	6 (46,2%)	6 (46,2%)	13 (6,7%)
III	21 (23,1%)	45 (49,4%)	25 (27,5%)	91 (46,7%)
IV	37 (55,2%)	18 (26,9%)	12 (17,9%)	67 (34,3%)
V	22 (91,6%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	24 (12,3%)
Summe	81 (41,5%)	70 (35,9%)	44 (22,6%)	195 (100,0%)

Unter den wenigen Melanomen mit der Tiefe II finden sich erwartungsgemäß nur das Melanom auf Mcp und das SSM zu gleichen Teilen.

Die Tiefe III findet sich bei der Hälfte aller Melanome auf Mcp vor, und der Rest ist etwa gleich auf das noduläre Melanom und das SSM verteilt.
Dafür steigt der Anteil der nodulären Melanome in der Tiefe IV auf rund 55 %, gefolgt von ca. 1/4 Anteil der Melanome auf Mcp und dem Rest der superficiell spreitenden Melanome.
Die Tiefe V wird praktisch allein vom nodulären Melanom erreicht.

Bei Gegenüberstellung der Melanomtiefe zum Atypiegrad (vgl. Tab. 13 c) fällt auf, daß in der Tiefe III alle 3 Atypiegrade noch verhältnismäßig gleichmäßig verteilt sind, angeführt von den differenzierten Zellverbänden.
In der Tiefe IV gehören bereits fast 2/3 aller Tumoren zu den undifferenzierten, die anderen sind von hauptsächlich "gemischtem" und nur noch wenige von differenziertem Atypiegrad.

Die Tendenz der Zunahme von undifferenzierten Zellverbänden mit zunehmender Tiefe erreicht in der Tiefe V ihren Höchstwert mit ca. 80 %. In der Tiefe V spielt der differenzierte Atypiegrad fast überhaupt keine Rolle mehr.

Tabelle 13 c Eindringtiefe und Atypiegrad

Tiefe	differenziert	gemischt	undifferenziert	Summe
II	5 (38,5%)	6 (46,1%)	2 (15,4%)	13 (6,7%)
III	33 (36,3%)	26 (28,6%)	32 (35,1%)	91 (46,7%)
IV	7 (10,4%)	17 (25,4%)	43 (64,2%)	67 (34,3%)
V	2 (8,3%)	3 (12,5%)	19 (79,2%)	24 (12,3%)
Summe	47 (24,1%)	52 (26,7%)	96 (49,2%)	195 (100,0%)

Zum Verhältnis der Melanomtiefe zur Pigmentproduktion kann keine eindeutige Aussage gemacht werden (vgl. Tab. 13 d). Offenbar bestehen keine Beziehungen zwischen beiden Parametern.

Tabelle 13 d Eindringtiefe und Pigmentproduktion

Tiefe	fehlt	schwach	mittel	stark	Summe
II	-	2 (15,4%)	5 (38,5%)	6 (46,1%)	13 (6,7%)
III	2 (2,2%)	25 (27,5%)	22 (24,2%)	42 (46,1%)	91 (46,7%)
IV	2 (3,0%)	20 (29,8%)	6 (9,0%)	39 (58,2%)	67 (34,3%)
V	-	13 (54,2%)	3 (12,5%)	8 (33,3%)	24 (12,3%)
Summe	4 (2,0%)	60 (30,8%)	36 (18,5%)	95 (48,7%)	195 (100,0%)

Im Verhältnis der Melanomtiefe zur Stromareaktion ergeben sich demgegenüber präzise Aussagen (vgl. Tab. 13 e).
Bei gegebener Tiefe III findet sich bei über 20 % der Tumoren keine Stromareaktion. Doch mit zunehmender Tiefe steigt der Tumoranteil mit fehlender Stromareaktion ganz erheblich an: über die Tiefe IV mit weit über die Hälfte ihrer Melanome bis in die Tiefe V mit sogar über 70 %.
Umgekehrt dazu verhalten sich die Tumoren mit schwacher Stromareak-

tion bei zunehmender Tiefe. Hier sind es in der Tiefe III sogar weit über die Hälfte, um über die Tiefe IV bei etwa einem Drittel bis in die Tiefe V bei ca. 30 % abzusinken.
Tumoren mit starker Stromareaktion finden sich zu 22 % in der Tiefe III, nur noch wenige in der Tiefe IV und fehlen in der Tiefe V ganz.

Tabelle 13 e Eindringtiefe und Stromareaktion

Tiefe	keine	schwach	stark	Summe
II	4 (30,8%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	13 (6,7%)
III	19 (20,9%)	52 (57,1%)	20 (22,0%)	91 (46,7%)
IV	38 (56,7%)	24 (35,8%)	5 (7,5%)	67 (34,3%)
V	17 (70,8%)	7 (29,2%)	-	24 (12,3%)
Summe	78 (40,0%)	90 (46,2%)	27 (13,8%)	195 (100,0%)

5.) Atypiegrad und Beziehung zu den übrigen Kriterien

In den Tabellen 14 a-e wird der Atypiegrad des Melanoms zu den anderen Kriterien in Beziehung gesetzt.
Etwa die Hälfte der überprüften histologischen Präparate weist ein undifferenziertes = polymorphes Zellbild auf.
Ein differenziertes = monomorphes Zellbild zeigt sich nur bei einem Viertel der Präparate, und bei dem restlichen Viertel ist das Zellbild aus beiden Anteilen gemischt.

Bei der Gegenüberstellung des Atypiegrades zu den verschiedenen Zelltypen und dem Aufbau der Tumoren (vgl. Tab. 14 a) fällt auf, daß die 3 Atypiegrade fast gleichmäßig auf die globoidzellig/alveolären, die gemischtzellig/"gemischten" und die spindelzellig/fasziculären Melanome verteilt sind. Den weitaus größten Anteil aller 3 Atypiegrade nehmen dabei die globoidzellig/alveolären Tumoren ein.

Tabelle 14 a Atypiegrad und Zelltyp/Aufbau

Atypiegrad	globoid-zellig/ alveolär	gemischt-zellig/ gemischt	spindel-zellig/ fasziculär	Summe
differenziert	30 (63,8%)	14 (29,8%)	3 (6,4%)	47 (24,1%)
gemischt	27 (51,9%)	20 (38,5%)	5 (9,6%)	52 (26,7%)
undifferenziert	64 (66,7%)	27 (28,1%)	5 (5,2%)	96 (49,2%)
Summe	121 (62,0%)	61 (31,3%)	13 (6,7%)	195 (100,0%)

Es ergibt sich im Verhalten der 3 Atypiegruppen zur Morphologie ein deutlich unterschiedliches Resultat (vgl. Tab. 14 b).

Tabelle 14 b Atypiegrad und Morphologie

Atypiegrad	NM	Mel. auf Mcp	SSM	Summe
differenziert	12 (25,5%)	27 (57,5%)	8 (17,0%)	47 (24,1%)
gemischt	14 (26,9%)	21 (40,4%)	17 (32,7%)	52 (26,7%)
undifferenziert	55 (57,3%)	22 (22,9%)	19 (19,8%)	96 (49,2%)
Summe	81 (41,5%)	70 (35,9%)	44 (22,6%)	195 (100,0%)

Vom undifferenzierten Zellbild entfallen über die Hälfte (57,3%) auf das noduläre Melanom, vom "gemischten" reichlich ein Viertel und vom differenzierten nur noch ein Viertel der Fälle.
Im Gegensatz dazu steht das Melanom auf Mcp, auf das vom differenzierten Zellbild 57,5 % fallen, vom "gemischten" Zellbild noch rund 40 % und vom undifferenzierten nur etwas mehr als 20 %.

Aus dem Verhältnis der 3 verschiedenen Atypiegrade zu den Tiefen der Tumoren (vgl. Tab. 14 c) ergibt sich eine bestimmte Tendenz: je weniger weit der Tumor eingedrungen ist, um so differenzierter erscheint er in seinem Zellbild, und je tiefer er eindringt, desto undifferenzierter gestaltet sich sein Bild.
Der differenzierte Atypiegrad entfällt zu rund 70 % auf die Tiefe III und nur zu 14,9 % auf die Tiefe IV.
Der Trend verläuft über den "gemischten" Atypiegrad mit 50 % seiner Fälle in der Tiefe III und bereits über 30 % in der Tiefe IV zum undifferenzierten Atypiegrad hin mit nur noch einem Drittel seiner Fälle in der Tiefe III, dafür aber fast 45 % in der Tiefe IV und etwa 20 % in der Tiefe V.

Tabelle 14 c Atypiegrad und Eindringtiefe

Atypiegrad	II	III	IV	V	Summe
differenziert	5 (10,6%)	33 (70,2%)	7 (14,9%)	2 (4,3%)	47 (24,1%)
gemischt	6 (11,5%)	26 (50,0%)	17 (32,7%)	3 (5,8%)	52 (26,7%)
undifferenziert	2 (2,1%)	32 (33,3%)	43 (44,8%)	19 (19,8%)	96 (49,2%)
Summe	13 (6,7%)	91 (46,7%)	67 (34,3%)	24 (12,3%)	195 (100,0%)

Werden die verschiedenen Atypiegrade den 4 Graden der Pigmentproduktion gegenübergestellt, so zeigt sich, daß sich die 3 Atypiegrade ungefähr gleichmäßig auf die Tumoren mit schwacher, mittlerer und starker Pigmentproduktion verteilen (vgl. Tab. 14 d).
Bei allen 3 Atypiegraden überwiegen die Anteile mit starker vor denen mit schwacher Pigmentproduktion.

Tabelle 14 d Atypiegrad und Pigmentproduktion

Atypiegrad	fehlt	schwach	mittel	stark	Summe
differenziert	-	15 (31,9%)	12 (25,5%)	20 (42,6%)	47 (24,1%)
gemischt	-	15 (28,8%)	11 (21,2%)	26 (50,0%)	52 (26,7%)
undifferenziert	4 (4,2%)	30 (31,3%)	13 (13,5%)	49 (51,0%)	96 (49,2%)
Summe	4 (2,0%)	60 (30,8%)	36 (18,5%)	95 (48,7%)	195 (100,0%)

Auffällig wird bei der Gegenüberstellung der 3 Atypiegrade zur Stromareaktion der Tumoren (vgl. Tab. 14 e) die Tendenz, daß die Stromareaktion des Gewebes immer mehr abnimmt, je undifferenzierter das Melanom erscheint.

Tabelle 14 e Atypiegrad und Stromareaktion

Atypiegrad	keine	schwach	stark	Summe
differenziert	13 (27,7%)	22 (46,8%)	12 (25,5%)	47 (24,1%)
gemischt	19 (36,5%)	26 (50,0%)	7 (13,5%)	52 (26,7%)
undifferenziert	46 (47,9%)	42 (43,8%)	8 (8,3%)	96 (49,2%)
Summe	78 (40,0%)	90 (46,2%)	27 (13,8%)	195 (100,0%)

So finden sich bei den Tumoren mit monomorphem = differenziertem Zellbild nur bei 27,7 % gar keine Stromareaktion, dafür fast die Hälfte mit schwacher und immerhin ein Viertel mit starker Stromareaktion.

Bei den Geschwülsten mit "gemischtem" Atypiegrad steigt der Prozentsatz der Fälle ohne jegliche Stromareaktion auf 36,5 % an, bleibt bei den Melanomen mit schwacher Stromareaktion ebenfalls bei 50 %, um bei denen mit starker Stromareaktion bis auf 13,5 % abzusinken.

Die undifferenzierten Melanome weisen in knapp der Hälfte gar keine Stromareaktion auf, gefolgt von einer schwachen Stromareaktion bei 43,8 % und einer starken bei vereinzelten Fällen.

6.) Pigmentproduktion und Beziehung zu den übrigen Kriterien

In den Tabellen 15 a-e wird die Pigmentproduktion der Tumoren zu den anderen Melanomkriterien in Beziehung gesetzt.

Bei nur 4 histologischen Präparaten fehlte das Pigment ganz.

Fast bei der Hälfte aller Präparate wurde eine starke Pigmentproduktion nachgewiesen, gefolgt von einer schwachen Pigmentproduktion bei 30,8 % und einer mittleren Pigmentproduktion bei den restlichen 18,5 % der Fälle.

Beim Betrachten der Tabellen 15 a-e muß der Schluß gezogen werden, daß die Gegenüberstellung der Pigmentproduktion zu den anderen Kriterien kein Ergebnis bringt.

Tabelle 15 a Pigmentproduktion und Zelltyp/Aufbau

Pigment-produktion	globoidz./ alveolär	gemischtz./ gemischt	spindelz./ fasziculär	Summe
fehlt	2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	4 (2,0%)
schwach	34 (56,7%)	20 (33,3%)	6 (10,0%)	60 (30,8%)
mittel	24 (66,7%)	10 (27,8%)	2 (5,5%)	36 (18,5%)
stark	61 (64,2%)	30 (31,6%)	4 (4,2%)	95 (48,7%)
Summe	121 (62,0%)	61 (31,3%)	13 (6,7%)	195 (100,0%)

Tabelle 15 b Pigmentproduktion und Morphologie

Pigment-produktion	NM	Mel. auf Mcp	SSM	Summe
fehlt	4 (100,0%)	-	-	4 (2,0%)
schwach	29 (48,4%)	17 (28,3%)	14 (23,3%)	60 (30,8%)
mittel	7 (19,5%)	17 (47,2%)	12 (33,3%)	36 (18,5%)
stark	41 (43,2%)	36 (37,9%)	18 (18,9%)	95 (48,7%)
Summe	81 (41,5%)	70 (35,9%)	44 (22,6%)	195 (100,0%)

Tabelle 15 c Pigmentproduktion und Eindringtiefe

Pigment-produktion	II	III	IV	V	Summe
fehlt	-	2 (50,0%)	2 (50,0%)	-	4 (2,0%)
schwach	2 (3,3%)	25 (41,7%)	20 (33,3%)	13 (21,7%)	60 (30,8%)
mittel	5 (13,9%)	22 (61,1%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	36 (18,5%)
stark	6 (6,3%)	42 (44,2%)	39 (41,1%)	8 (8,4%)	95 (48,7%)
Summe	13 (6,7%)	91 (46,7%)	67 (34,3%)	24 (12,3%)	195 (100,0%)

Tabelle 15 d Pigmentproduktion und Atypiegrad

Pigment-produktion	differenziert	gemischt	undifferenziert	Summe
fehlt	-	-	4 (100,0%)	4 (2,0%)
schwach	15 (25,0%)	15 (25,0%)	30 (50,0%)	60 (30,8%)
mittel	12 (33,3%)	11 (30,6%)	13 (36,1%)	36 (18,5%)
stark	20 (21,0%)	26 (27,4%)	49 (51,6%)	95 (48,7%)
Summe	47 (24,1%)	52 (26,7%)	96 (49,2%)	195 (100,0%)

Tabelle 15 e Pigmentproduktion und Stromareaktion

Pigment-produktion	keine	schwach	stark	Summe
fehlt	2 (50,0%)	2 (50,0%)	-	4 (2,0%)
schwach	28 (46,7%)	22 (36,7%)	10 (16,6%)	60 (30,8%)
mittel	11 (30,5%)	20 (55,6%)	5 (13,9%)	36 (18,5%)
stark	37 (39,0%)	46 (48,4%)	12 (12,6%)	95 (48,7%)
Summe	78 (40,0%)	90 (46,2%)	27 (13,8%)	195 (100,0%)

Es läßt sich nirgends die Tendenz ableiten, ob beispielsweise eine schwache oder eine starke Pigmentproduktion in Zusammenhang mit der zunehmenden Bösartigkeit des Melanoms stehen. Dies verdient besonderer Beachtung, weil früher gelegentlich der Malignitätsgrad auf die Melaningranula bezogen wurde.
Es erübrigt sich die Beschreibung der Tabellen 15 a-e im einzelnen.

7.) Stromareaktion und Beziehung zu den übrigen Kriterien

In den Tabellen 16 a-e wird die Stromareaktion des Gewebes den anderen Melanomkriterien gegenübergestellt.
Mit 40 % aller Fälle weist ein hoher Prozentsatz der histologischen Präparate keine Stromareaktion auf.
Die Mehrzahl der Fälle zeigen mit 46,2 % eine schwache Stromareaktion. Es konnte keine eigene Gruppe mit einer "mäßigen" bzw. "mittelstarken" Stromareaktion eingeteilt werden, da die Stromareaktion bei diesen 46,2 % nur sehr gering ausgeprägt ist.
Bei den restlichen 13,8 % der Fälle ließ sich eine ausgesprochen starke Stromareaktion nachweisen.

Bei Gegenüberstellung der Stromareaktion zu den Zelltypen und dem Aufbau der Tumoren fällt ein unterschiedliches Verhalten der Stromareaktion auf (vgl. Tab. 16 a).

Tabelle 16 a Stromareaktion und Zelltyp/Aufbau

Stroma-reaktion	globoid-zellig/ alveolär	gemischt-zellig/ gemischt	spindel-zellig/ fasziculär	Summe
keine	56 (71,8%)	17 (21,8%)	5 (6,4%)	78 (40,0%)
schwach	55 (61,1%)	30 (33,3%)	5 (5,6%)	90 (46,2%)
stark	10 (37,0%)	14 (51,9%)	3 (11,1%)	27 (13,8%)
Summe	121 (62,0%)	61 (31,3%)	13 (6,7%)	195 (100,0%)

Von den Tumoren ohne Stromareaktion entfallen über 70 % auf die globoidzellig/alveolär aufgebauten, aber nur über 20 % auf die gemischtzellig/"gemischten" Melanome.
Bei der Gruppe mit schwacher Stromareaktion zeigen die globoidzellig/alveolären Tumoren mit über 60 % fallende und die gemischtzellig/"ge-

mischten" mit einem Drittel steigende Tendenz.
Die starke Stromareaktion entfällt zu 37 % auf die globoidzellig/alveolären Geschwülste, dafür aber zu über 50 % auf die gemischtzellig/"gemischten" Melanome.
Die verschiedenen Grade der Stromareaktion auf die spindelzellig/fasziculären Tumoren bezogen, läßt infolge der wenigen Fälle keine Aussage zu.

Eindeutige Ergebnisse erbringt die Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen der Stromareaktion zur Morphologie der Tumoren (vgl. Tab. 16 b).

Tabelle 16 b Stromareaktion und Morphologie

Stroma-reaktion	NM	Mel. auf Mcp	SSM	Summe
keine	45 (57,7%)	16 (20,5%)	17 (21,8%)	78 (40,0%)
schwach	31 (34,4%)	40 (44,5%)	19 (21,1%)	90 (46,2%)
stark	5 (18,5%)	14 (51,9%)	8 (29,6%)	27 (13,8%)
Summe	81 (41,5%)	70 (35,9%)	44 (22,6%)	195 (100,0%)

Die fehlende Stromareaktion entfällt in der Mehrzahl (zu 57,7%) auf das NM, nur zu rund 20 % auf das Melanom auf Mcp und mit dem Rest von über 20 % auf das SSM.
Von der Gruppe mit schwacher Stromareaktion fallen bereits 44,5 % auf das Melanom auf Mcp, nur noch etwa ein Drittel auf das NM und wieder reichlich 20 % auf das SSM.
Über die Hälfte der Tumoren mit starker Stromareaktion sind Melanome auf Mcp, gefolgt von fast 30 %, die auf die superficiell spreitenden Melanome fallen, um sogar bis auf 18,5 %, die von den nodulären Melanomen eingenommen werden, abzusinken.
Als vorläufiges Ergebnis kann herausgestellt werden, daß offenbar ein Rückgang der Stromareaktion einer zunehmenden Bösartigkeit des Melanoms zuzuordnen ist.

Wird die Stromareaktion des Gewebes in Bezug zur Melanomtiefe gesetzt, so ergibt sich, daß die Stromareaktion rapide abnimmt, je tiefer das Tumorgewebe eindringt (vgl. Tab. 16 c).

Tabelle 16 c Stromareaktion und Eindringtiefe

Stroma-reaktion	II	III	IV	V	Summe
keine	4 (5,1%)	19 (24,4%)	38 (48,7%)	17 (21,8%)	78 (40,0%)
schwach	7 (7,8%)	52 (57,8%)	24 (26,6%)	7 (7,8%)	90 (46,2%)
stark	2 (7,4%)	20 (74,1%)	5 (18,5%)	-	27 (13,8%)
Summe	13 (6,7%)	91 (46,7%)	67 (34,3%)	24 (12,3%)	195 (100,0%)

Die Präparate, die überhaupt keine Stromareaktion zeigen, weisen bei annähernd der Hälfte die Tiefe IV auf und immerhin bei 21,8 % die Tiefe V.
Die Gruppe mit schwacher Stromareaktion entfällt mit der Mehrzahl ihrer Fälle (57,8%) auf die Tiefe III und nur noch etwa mit einem Viertel auf die Tiefe IV.
Die starke Stromareaktion erstreckt sich zu fast drei Viertel auf die Tiefe III, um in der Tiefe IV bis auf 18,5 % zurückzugehen und in der Tiefe V überhaupt nicht mehr vorzukommen.

Die Stromareaktion des Gewebes in Relation zu den verschiedenen Atypiegraden des Tumorzellbildes gesetzt, ergibt die eindeutige Aussage: die Stromareaktion geht bei Zunahme der Undifferenziertheit im Zellbild des Tumorgewebes erheblich zurück (vgl. Tab. 16 d).

Tabelle 16 d Stromareaktion und Atypiegrad

Stroma-reaktion	differen-ziert	gemischt	undifferen-ziert	Summe
keine	13 (16,7%)	19 (24,3%)	46 (59,0%)	78 (40,0%)
schwach	22 (24,4%)	26 (28,9%)	42 (46,7%)	90 (46,2%)
stark	12 (44,5%)	7 (25,9%)	8 (29,6%)	27 (13,8%)
Summe	47 (24,1%)	52 (26,7%)	96 (49,2%)	195 (100,0%)

Weisen von den Präparaten ohne Stromareaktion genau 59 % einen undifferenzierten, aber nur 16,7 % einen differenzierten Atypiegrad auf, so zeigen bei den Präparaten mit schwacher Stromareaktion noch 46,7 % einen undifferenzierten und bereits fast ein Viertel einen differenzierten Atypiegrad.

Die Tumoren mit starker Stromareaktion fallen sogar mit 44,5 % auf die Gruppe mit differenziertem und nur noch mit knapp 30 % auf die mit undifferenziertem Atypiegrad.

Bei Gegenüberstellung der Stromareaktion zu den Gruppen mit verschieden starker Pigmentproduktion kann keine Aussage gemacht werden (vgl. Tab. 16 e).

Tabelle 16 e Stromareaktion und Pigmentproduktion

Stroma-reaktion	fehlt	schwach	mittel	stark	Summe
keine	2 (2,6%)	28 (35,9%)	11 (14,1%)	37 (47,4%)	78 (40,0%)
schwach	2 (2,2%)	22 (24,5%)	20 (22,2%)	46 (51,1%)	90 (46,2%)
stark	-	10 (37,0%)	5 (18,5%)	12 (44,5%)	27 (13,8%)
Summe	4 (2,0%)	60 (30,8%)	36 (18,5%)	95 (48,7%)	195 (100,0%)

VIII. Nachbeobachtungsergebnis und Prognose

1.) Übersicht über sämtliche mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten

In den Tabellen 17 und 18 ist das Nachbeobachtungsergebnis über das Schicksal der Melanompatienten unter Berücksichtigung des Geschlechts in einer Übersicht zusammengestellt worden.

Bei der folgenden Patientengruppe liegt eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren vor (vgl. Tab. 17).
Von 97 = der Hälfte aller Melanompatienten liegt ein verwertbares Nachbeobachtungsergebnis vor :

Ohne Metastasen leben davon 39,2 % der Patienten, wobei besonders auffällig ist, daß die Frauen mit 30,9 % außergewöhnlich günstig gegenüber den Männern mit nur 8,3 % liegen. (Wenn die 39,2 % ohne Metastasen lebenden Patienten = 100 % gesetzt werden, ergibt sich
♂ : ♀ = 21,2 % : 78,8 % bei einem Melanombefall von
♂ : ♀ = 1/3 : 2/3).
Bei den 17,5 % der Patienten, die davon mit Metastasen

leben, ist das Verhältnis von einem Drittel männlichen zu zwei Dritteln weiblichen Melanompatienten annähernd gewahrt.
Von den davon 43,3 % der an der Melanomkrankheit verstorbenen Patienten sind die Männer mit 17,5 % gegenüber den Frauen mit 25,8 % wiederum hoch beteiligt. (43,3 % verstorbene Patienten = 100 % ♂ : ♀ = 40,4 % : 59,6 %).
Nur diese Gruppe der 97 über 5 Jahre nachbeobachteten Patienten kann weiterhin verläßlich ausgewertet werden.

Tabelle 17 Nachbeobachtungsergebnis über das Schicksal der 195 Melanom-Patienten:
sämtliche Patienten mindestens 5 Jahre nachbeobachtet

Geschl.	lebt ohne Metastasen	lebt mit Metastasen	verstorben an allgem. Generalisation	unbekanntes Schicksal	verstorben wegen anderer Ursache innerhalb von 5 Jahren
♂	8 (8,3%)	5 (5,1%)	17 (17,5%)	6	2
♀	30 (30,9%)	12 (12,4%)	25 (25,8%)	13	2
zus.	38 (39,2%)	17 (17,5%)	42 (43,3%)	19	4
	97 erfaßte Patienten 49,7 %			23 nichterfaßte Patienten 11,8 %	

23 Patienten (11,8%) konnten nicht erfaßt werden, da 19 von ihnen nach der Operation des Primärtumors bei den angeschriebenen Ärzten nicht mehr erschienen und die restlichen 4 Patienten innerhalb der 5 Nachbeobachtungsjahre an anderen Krankheiten verstorben waren.

2.) Übersicht über sämtliche unter 5 Jahre nachbeobachteten Patienten

Bei der folgenden Patientengruppe liegt eine Nachbeobachtungszeit von einem halben Jahr bis zu 5 Jahren vor (vgl. Tab. 18).
Die Kürze der Nachbeobachtungszeit macht es verständlich, daß das Nachbeobachtungsergebnis besonders günstig ausfallen muß und im weiteren Verlauf der Arbeit nicht mehr berücksichtigt werden kann.
Von 71 Patienten, die nachbeobachtet werden konnten, leben 49 (69%)

ohne Metastasen, 11 (15,5%) mit Metastasen und 11 Patienten (15,5%) starben an der Melanomkrankheit.
Auch hier wird wieder auffällig, daß die Männer gegenüber den Frauen bei einem Melanombefall von etwa ♂ : ♀ = 1/3 : 2/3 die ungünstigere Prognose im Verlauf der Melanomkrankheit haben.

Tabelle 18 Nachbeobachtungsergebnis über das Schicksal der 195 Melanom-Patienten
sämtliche Patienten unter 5 Jahre nachbeobachtet

Geschl.	lebt ohne Metastasen	lebt mit Metastasen	verstorben an allgem. Generalisation	unbekanntes Schicksal	verstorben wegen anderer Ursache innerhalb von 6 Monaten
♂	13 (18,3%)	5 (7,0%)	5 (7,0%)	-	-
♀	36 (50,7%)	6 (8,5%)	6 (8,5%)	3	1
zus.	49 (69,0%)	11 (15,5%)	11 (15,5%)	3	1
	71 erfaßte Patienten 36,5 %			4 nichterfaßte Patienten 2 %	
	168 erfaßte Patienten 86,2 %			27 nichterfaßte Patienten 13,8 %	

3.) Übersicht über sämtliche mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten nach 7 verschiedenen Gesichtspunkten

Tabelle 19 gibt eine Übersicht über 97 Patienten mit mindestens 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit, wobei 7 verschiedene Gesichtspunkte - Lokalisation des Melanoms, seine Morphologie, Geschlecht der Patienten, Nachbeobachtungszeit in Jahren, Überlebenszeit der Patienten ohne Metastasen, Überlebenszeit mit Metastasen und Tod durch Generalisation - Berücksichtigung finden.

Es fällt auf, daß das NM den bösartigsten Verlauf aufweist und zwar insofern, als bei dieser Form während der ersten 5 Jahre die Mehrzahl der Patienten unter dem Bild der allgemeinen Metastasierung verstorben ist (vgl. Tab. 19).

Tabelle 19 Abhängigkeit zwischen Lokalisation - Geschlecht - Morphologie des Melanoms - Metastasierung - Überlebenszeit bzw. Tod bei den 97 Patienten mit über 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit

Nachbeobachtungszeit	Gesicht			Stamm			obere Extr.			untere Extr.			Fuß		
	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	† *	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	†	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	†	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	†	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	†
0- 1 J.			♀♀			♂♂♂						♀			♂
1- 2 J.			♂♀			♂♂♂♂			♂						♀
2- 3 J.			♀♀									♀♀			♀♀
3- 4 J.									♀♀						♀
4- 5 J.			♀			♀♀									♂
zus.			7			12			3			3			6
5- 6 J.	♂	♀		♀			♀			♀	♀♀	♂♂		♂	
6- 7 J.	♂		♂	♀					♀	♂♀	♀	♀♀♀		♀	
7- 8 J.	♀♂	♂		♂♂						♀♀	♀	♀	♀	♀	
8- 9 J.	♀♀			♀						♀♀♀♀	♀	♀	♀♀		
9-10 J.	♀			♀♂			♀	♀		♀		♀			
10-11 J.					♀					♀		♀	♀		
11-12 J.				♂						♀					
12-13 J.					♂					♀	♀				
13-14 J.										♀					
14-15 J.					♂										
15-16 J.					♂										
16-17 J.								♀							
zus.	7	2	1	9	4	-	2	2	1	16	6	9	4	3	6
gesamt	7	2	8	9	4	12	2	2	4	16	6	12	4	3	6

*† = gestorben

Zeichenerklärung (Tab. 19 und 20):

= Mann mit nod. Melanom

= Frau mit nod. Melanom

= Mann mit SSM

= Frau mit SSM

= Mann mit Melanom auf Mcp

= Frau mit Melanom auf Mcp

Dabei wird insbesondere ersichtlich, daß fast ausnahmslos das NM des Stammes, welches in den ersten 5 Jahren zum Tod führt, die Männer befällt und in der Bösartigkeit an erster Stelle steht.
Es folgen in der Reihenfolge der Bösartigkeit die nodulären Melanome am Fuß bei Männern und Frauen gleichermaßen und die nodulären Melanome im Gesicht, hauptsächlich bei den Frauen.

Das SSM hat nach den vorliegenden Untersuchungen einen ähnlich bösartigen Verlauf (vgl. Tab. 19). Es spart das Gesicht ganz aus, befällt den Stamm beider Geschlechter, die oberen Extremitäten der Frauen und besonders häufig die unteren Extremitäten bei dem weiblichen Geschlecht, wobei bei dieser Lokalisation der Verlauf besonders bösartig ist. Gerade der späte Melanomtod der Frauen bei Befall an den unteren Extremitäten, der von wenigen Ausnahmen abgesehen beim vorliegenden Krankengut in das 6. - 11. Nachbeobachtungsjahr fällt, macht deutlich, daß beim Melanom die Beachtung der 5-Jahresheilung wahrscheinlich wenig Aussagewert hat.

Einen relativ günstigen Krankheitsverlauf zeigt das Melanom auf Mcp (vgl. Tab. 19). Es verstarben nur wenige Patienten mit Melanom auf Mcp an der Melanomkrankheit, wobei die Lokalisation dabei offenbar ohne Bedeutung war. Besonders auffällig ist, daß sich viele Frauen mit operiertem Melanom auf Mcp an den unteren Extremitäten guter Gesundheit erfreuen, gefolgt von Männern und Frauen ohne Metastasen, die vom Melanom auf Mcp im Gesicht und sogar am Stamm befallen waren.

Die drei Patienten des vorliegenden Krankengutes, die mit 15 bis 17 Jahren Nachbeobachtungszeit die längste Nachuntersuchungsspanne aufweisen, leben mit Metastasen nach derzeit operierten Melanomen auf Mcp.

4.) Übersicht über sämtliche unter 5 Jahre nachbeobachteten Patienten nach 7 verschiedenen Gesichtspunkten

Von den 71 mit einer Nachbeobachtungszeit von 1/2 Jahr bis zu 5 Jahren erfaßten Patienten wurde der Vollständigkeit halber ebenfalls eine Übersichtstabelle (vgl. Tab. 20) fertiggestellt, die der Tabelle 19 entspricht.

Tabelle 20 Abhängigkeit zwischen Lokalisation - Geschlecht - Morphologie des Melanoms - Metastasierung - Überlebenszeit bzw. Tod bei den 71 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit unter 5 Jahre

Nachbeobachtungszeit	Gesicht			Stamm			obere Extr.			untere Extr.			Fuß		
	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	✝	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	✝	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	✝	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	✝	lebt ohne Met.	lebt mit Met.	✝
0-1/2 J.															
1/2-1 J.	♂	♂	♀♂	♂	♂	♂	♀♀♀	♀	♀	♀♀♀♂	♀		♀		♂
1-1 1/2 J.	♀	♂		♂♂		♂♀	♀♀♀			♀♀♂					
1 1/2-2 J.	♂♀♀	♀			♂		♀		♂	♀♀					
2-3 J.	♀			♂	♂♀		♀♀			♀♀♀♀		♀	♀♀		
3-4 J.	♀		♀	♂♂♂						♀♀♀♂			♀		
4-5 J.	♀	♀		♀♀							♀				
gesamt	8	4	4	9	4	3	9	1	2	19	2	1	4	-	1

Wenn in Tabelle 20, bedingt durch die zu kurze Nachbeobachtungszeit bei den Patienten, die Aussagekraft beschränkt bleibt, so fällt trotzdem auf, daß von den bereits an der Melanomkrankheit verstorbenen Patienten nur zwei von einem SSM und alle anderen von nodulären Melanomen befallen waren. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß das NM des Stammes hauptsächlich bei den Männern und das NM des Gesichtes bei beiden Geschlechtern die ungünstigste Prognose haben.

Auffällig ist, daß die Melanome auf Mcp fast alle auf Patienten (noch) ohne Metastasen fallen und gehäuft an den unteren Extremitäten bei den Frauen auftreten. Bei dieser Melanomgruppe kann wiederum die günstigste Prognose gestellt werden.

5.) Überlebenszeit nach über 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit

In Tabelle 21 wird die Überlebenszeit der 97 Patienten mit über 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit anhand der Nachbeobachtungsjahre aufgeschlüsselt (vgl. hierzu Tab. 17 einschließlich Erläuterung).

Tabelle 21 Überlebenszeit der 97 Patienten mit über 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit

Nachbeobachtungszeit	am Leben					gestorben			
	ohne Metastasen		mit Metastasen						
	♂	♀	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	ges.
0 - 1 Jahr						4	3	7	7
1 - 2 Jahre						8	2	10	10
2 - 3 Jahre						-	6	6	6
3 - 4 Jahre						-	3	3	3
4 - 5 Jahre						2	3	5	5
5 - 6 Jahre	1	3	1	3	8	2	-	2	10
6 - 7 Jahre	2	3	-	2	7	1	4	5	12
7 - 8 Jahre	3	5	1	2	11	-	1	1	12
8 - 9 Jahre	-	10	-	1	11	-	1	1	12
9 - 10 Jahre	1	4	-	1	6	-	1	1	7
10 - 11 Jahre	-	2	-	1	3	-	1	1	4
11 - 12 Jahre	1	1			2				2
12 - 13 Jahre	-	1	1	1	3				3
13 - 14 Jahre	-	1			1				1
14 - 15 Jahre			1	-	1				1
15 - 16 Jahre			1	-	1				-
16 - 17 Jahre			-	1	1				1
Summe	55 (56,7%)					42 (43,3%)			97

Übersicht :

Nach 5 Jahren - Fünfjahresheilung

66 lebende Patienten = 68 % 31 verstorbene Patienten = 32 %

Nach 7 Jahren - 7-Jahresheilung

59 lebende Patienten = 60,8 % 38 verstorbene Patienten = 39,2%

Ergebnis insgesamt bei einer Nachbeobachtungszeit von über 5 bis 17 Jahren:

55 lebende Patienten = 56,7 %		42 verstorbene Patienten = 43,3 %
38 ohne Metastasen (39,2%)	17 mit Metastasen (17,5%)	

Von den 42 (insgesamt 43,3%) an der Melanomkrankheit verstorbenen Patienten starben 31 Patienten (73,8%) innerhalb der ersten 5 Jahre und 11 (26,2%) im 6. bis 11. Nachbeobachtungsjahr. Wenn diese 11 Patienten, die nach dem 5. Nachbeobachtungsjahr verstorben sind, noch einmal aufgeteilt werden in die 7 (16,7%) im 6. und 7. Nachbeobachtungsjahr verstorbenen Patienten und die nur noch 4 (9,5%) in den darauffolgenden 4 Jahren verstorbenen Patienten, so kann im vorliegenden Krankengut von einer annähernden 7-Jahresheilung insgesamt gesprochen werden.

Diese "annähernde" 7-Jahresheilung hat folgende Fehlerquellen:

1. 15 Patienten, davon 9 Patienten ohne und 6 mit Metastasen, konnten nur 5-7 Jahre nachbeobachtet werden.
2. Ab 8. bis zum 17. Nachbeobachtungsjahr wiesen bereits weitere 11 Patienten Melanommetastasen auf.
3. 4 Patienten (9,5 % aller verstorbenen Patienten) starben im 8. bis 11. Nachbeobachtungsjahr.

6.) Überlebenszeit nach unter 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit

Die Überlebenszeit der 71 ebenfalls erfaßten Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 1/2 Jahr bis zu 5 Jahren wird in Tabelle 22 wie in der vorausgegangenen Tabelle nach den einzelnen Nachbeobachtungsjahren bzw. -halbjahren aufgeschlüsselt. Da bei diesen Patienten die Nachbeobachtungszeiten noch zu kurz sind, können keine verwertbaren Aussagen über die Überlebenszeit gemacht werden (vgl. hierzu auch Tab. 18 einschließlich Erläuterung).

Tabelle 22 Überlebenszeit der 71 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit unter 5 Jahre

Nachbeobachtungszeit	am Leben					gestorben			
	ohne Metastasen		mit Metastasen						
	♂	♀	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	ges.
0 - 1/2 J.									
1/2 - 1 J.	3	7	2	2	14	3	3	6	20
1 - 1 1/2J.	4	6	1	-	11	1	1	2	13
1 1/2 - 2 J.	1	5	1	1	8	1	-	1	9
2 - 3 J.	1	10	1	1	13	-	1	1	14
3 - 4 J.	4	5	-	-	9	-	1	1	10
4 - 5 J.	-	3	-	2	5			-	5
Summe	60					11			71

IX. Histologisches Nachbeobachtungsergebnis und Prognose bei sämtlichen mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten

In den Tabellen 23 bis 29 kann anhand des histologischen Befundes der 97 mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Melanom-Patienten, wobei wiederum die schon bekannten 7 Melanomkriterien - Zelltyp- Aufbau, Morphologie, Tiefe, Atypiegrad, Pigmentproduktion und Stromareaktion - berücksichtigt wurden, über die Prognose des Melanoms ausgesagt werden.

1.) Vorherrschender Zelltyp und Überlebenszeit

Im vorliegenden Patientengut sind die Tumoren zu rund 60 % globoidzellig und nur etwa 30 % gemischtzellig aufgebaut (vgl. Tab. 23). Der Rest weist den spindelzelligen Typ auf.

Tabelle 23 Zelltyp und Überlebenszeit

Zelltyp	lebt ohne Metastasen				lebt mit Metastasen				gestorben				Summe
	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	
globoidzellig	5	13	18	30,5	2	8	10	17,0	11	20	31	52,5	59 (60,8%)
gemischtzellig	2	13	15	51,7	3	3	6	20,7	4	4	8	27,6	29 (29,9%)
spindelzellig	1	4	5	55,6	-	1	1	11,1	2	1	3	33,3	9 (9,3%)
Summe	8	30	38	39,2	5	12	17	17,5	17	25	42	43,3	97 (100,0%)

Von den Patienten mit globoidzelligen Melanomen verstarb die Mehrzahl (mit 52,5 % also etwas über die Hälfte), während lediglich 30,5 % noch ohne Metastasen leben - im Vergleich zu den anderen Zelltypen die wenigsten Patienten.
Bei den Patienten mit gemischtzelligen Melanomen ist das Verhältnis der verstorbenen Patienten zu den noch ohne Metastasen lebenden etwa umgekehrt (27,6% : 51,7%) zu denen mit globoidzelligen Geschwülsten.

Die wenigen Fälle mit spindelzelligem Zelltyp zeigen ein annähernd gleiches Verhalten wie die mit gemischtzelligem Zelltyp, jedoch kann diese Aussage nur mit Einschränkung gemacht werden.

So weisen im vorliegenden Krankengut die globoidzelligen Melanome, die am häufigsten anzutreffen sind, die ungünstigste Prognose auf.

2.) Melanomaufbau und Überlebenszeit

Da bei den hier beurteilten histologischen Präparaten, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, der globoidzellige Zelltyp einen alveolären, der gemischtzellige einen "gemischten" und der spindelzellige einen fasziculären Aufbau zeigen, entspricht das Ergebnis über den Melanomaufbau (vgl. Tab. 24) nahezu dem über die Zelltypen (vgl. Tab. 23).

Der alveoläre Melanomaufbau, der bei der Mehrzahl der Präparate diagnostiziert wurde, steht demnach bei den nachbeobachteten Patienten hinsichtlich Bösartigkeit an erster Stelle.

Tabelle 24 Aufbau und Überlebenszeit

Aufbau	lebt ohne Metastasen				lebt mit Metastasen				gestorben				Summe
	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	
alveolär	5	14	19	31,1	2	8	10	16,4	11	21	32	52,5	61 (62,9%)
alveolär/ fasziculär	2	9	11	47,8	2	3	5	21,8	4	3	7	30,4	23 (23,7%)
fasziculär/ alveolär	-	4	4	66,6	1	-	1	16,7	1	-	1	16,7	6 (6,2%)
fasziculär	1	3	4	57,1	-	1	1	14,3	1	1	2	28,6	7 (7,2%)
Summe	8	30	38	39,2	5	12	17	17,5	17	25	42	43,3	97 (100,0%)

3.) Melanomtyp und Überlebenszeit

Von den nachbeobachteten Patienten waren je rund 40 % an einem NM bzw. einem Melanom auf Mcp erkrankt und nur 20,6 % an einem SSM (vgl. Tab. 25).

Tabelle 25 Morphologie und Überlebenszeit

Morphologie	lebt ohne Metastasen				lebt mit Metastasen				gestorben				Summe
	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	
NM	2	5	7	18,0	1	7	8	20,5	11	13	24	61,5	39 (40,2%)
Mel. auf Mcp	6	20	26	68,4	3	3	6	15,8	3	3	6	15,8	38 (39,2%)
SSM	-	5	5	25,0	1	2	3	15,0	3	9	12	60,0	20 (20,6%)
Summe	8	30	38	39,2	5	12	17	17,5	17	25	42	43,3	97 (100,0%)

Von den Patienten mit NM starben 61,5 % an den Folgen der Melanomkrankheit, leben noch 20,5 % mit Metastasen und nur 18 % ohne Metastasen.
Ähnlich ist der Verlauf beim SSM. 60 % aller am SSM erkrankten Patienten verstarben, 25 % leben ohne Metastasen und der Rest von 15 % lebt mit Metastasen.
Demgegenüber steht das Melanom auf Mcp mit einem relativ günstigen Verlauf. Hier leben 68,4 % aller am Melanom auf Mcp erkrankten Patienten ohne Metastasen, 15,8 % leben mit Metastasen und mit ebenfalls 15,8 % sind nur auffällig wenig Patienten an der Melanomkrankheit verstorben.

Wenn man diese Ergebnisse betrachtet, ist man versucht, allgemeinprognostisch auszusagen, daß das NM, unmittelbar gefolgt vom SSM, bei den meisten Patienten frühzeitiger zum Tod führt, während umgekehrt bei den Patienten mit Melanom auf Mcp längere und bessere Überlebenschancen bestehen.

4.) Eindringtiefe und Überlebenszeit

Nur bei 3 der 97 nachbeobachteten Melanompatienten wurde im histologischen Präparat die Melanomtiefe II nach C l a r k (18) diagno-

stiziert (vgl. Tab. 26). Die meisten Präparate wiesen die Tiefe III (46,4%) und IV (36,1%) auf, während 14,4 % die Tiefe V erreichten.

Tabelle 26 Eindringtiefe und Überlebenszeit

Tiefe	lebt ohne Metastasen				lebt mit Metastasen				gestorben				Summe	
	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%		
II	1	1	2	66,7	–	1	1	33,3	–	–	–		3	(3,1%)
III	4	25	29	64,4	2	5	7	15,6	2	7	9	20,0	45	(46,4%)
IV	3	4	7	20,0	3	4	7	20,0	10	11	21	60,0	35	(36,1%)
V	–	–	–		–	2	2	14,3	5	7	12	85,7	14	(14,4%)
Summe	8	30	38	39,2	5	12	17	17,5	17	25	42	43,3	97	(100,0%)

Von den Patienten, die in ihrem Präparat die Melanomtiefe II aufwiesen, verstarb keiner, von denen mit der Tiefe III verstarben 20 % und 64,4 % leben ohne Metastasen.
Entscheidend ungünstiger wird die Prognose beim Übergang von Tiefe III zu Tiefe IV; denn allein 60 % aller Melanompatienten, bei denen die Melanomtiefe IV diagnostiziert werden mußte, verstarben an der Melanomkrankheit, während 20 % ohne und 20 % mit Metastasen leben.
Von 2 Ausnahmen abgesehen verstarben alle Patienten, bei denen im histologischen Präparat die Melanomtiefe V bestimmt wurde. Auch die beiden überlebenden Patienten hatten Metastasen.

Es ist also für die Prognose von offenbar entscheidender Bedeutung, daß bei den histologischen Präparaten die Melanomtiefe exakt festgelegt wird. Bis einschließlich zur Tiefe III haben die Patienten des vorliegenden Krankengutes günstigere Überlebenschancen. Das ändert sich sprunghaft bei Eindringen des Tumorgewebes in die Tiefe IV. Ab Tiefe IV führte die Melanomkrankheit bei der Mehrzahl der nachbeobachteten Patienten in kurzer Zeit zum Tod.

5.) Atypiegrad und Überlebenszeit

Die Hälfte der nachbeobachteten Patienten wiesen in ihrem histologischen Präparat einen undifferenzierten Atypiegrad auf und die rest-

lichen 50 % zu etwa gleichen Teilen einen "gemischten" bzw. differenzierten (vgl. Tab. 27).

Tabelle 27 Atypiegrad und Überlebenszeit

Atypiegrad	lebt ohne Metastasen				lebt mit Metastasen				gestorben				Summe
	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	
differenziert	2	13	15	65,2	2	2	4	17,4	1	3	4	17,4	23 (23,7%)
gemischt	4	9	13	50,0	2	4	6	23,1	3	4	7	26,9	26 (26,8%)
undifferenziert	2	8	10	20,8	1	6	7	14,6	13	18	31	64,6	48 (49,5%)
Summe	8	30	38	39,2	5	12	17	17,5	17	25	42	43,3	97 (100,0%)

Dabei fällt auf, daß von den Patienten mit monomorph erscheinendem Tumorgewebe - = differenzierter Atypiegrad - nur wenige (17,4%) an der Melanomkrankheit gestorben sind, ebenfalls 17,4 % mit Metastasen leben und der hohe Prozentsatz von 65,2 % der Patienten ohne Metastasen lebt.
Von den Patienten, bei denen ein teils monomorph, teils polymorph erscheinendes Tumorgewebe diagnostiziert wurde ("gemischter" Atypiegrad), verstarben bereits 26,9 %, leben 23,1 % mit Metastasen und die Hälfte der Patienten ohne Metastasen.
Hochgradig bösartig gestaltete sich der Melanomverlauf bei den Patienten, bei denen polymorph erscheinendes Tumorgewebe (undifferenzierter Atypiegrad) festgestellt wurde. Hier verstarben allein 64,6 % der Patienten. Nur 20,8 % der Patienten leben ohne Metastasen, der Rest mit Metastasen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Patienten, deren Melanome einen differenzierten Atypiegrad aufweisen, eine größere Überlebenschance haben.
Die Prognose wird über die Melanome mit "gemischtem" bis zu denen mit undifferenziertem Atypiegrad hin ungünstiger, das heißt, daß das Melanom mit undifferenziertem Atypiegrad bei den meisten Patienten in kürzerer Zeit zum Tode führt.

6.) Pigmentproduktion und Überlebenszeit

Nur zwei der nachuntersuchten Patienten zeigten Melanome ohne Pigmentbildung (vgl. Tab. 28). Bei 50 % der Patienten lag eine starke Pigmentproduktion des Melanoms vor und bei etwa je einem Viertel eine mittlere bzw. schwache Pigmentierung.

Tabelle 28 Pigmentproduktion und Überlebenszeit

Pigment-produktion	lebt ohne Metastasen				lebt mit Metastasen				gestorben				Summe
	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	
fehlt	–	1	1	50,0	–	–	–		1	–	1	50,0	2 (2,1%)
schwach	1	5	6	25,0	1	4	5	20,8	6	7	13	54,2	24 (24,7%)
mittel	3	11	14	60,9	1	3	4	17,4	2	3	5	21,7	23 (23,7%)
stark	4	13	17	35,4	3	5	8	16,7	8	15	23	47,9	48 (49,5%)
Summe	8	30	38	39,2	5	12	17	17,5	17	25	42	43,3	97 (100,0%)

Aus der so unterschiedlichen Pigmentproduktion der Melanompatienten des vorliegenden Krankengutes lassen sich keine Gesetzmäßigkeiten für den Verlauf der Melanomkrankheit ableiten. Im Gegensatz zu allen anderen 6 Kriterien hat sich bei dem Kriterium "Pigmentproduktion" ein negatives Ergebnis herausgestellt.

7.) Stromareaktion und Überlebenszeit

Bei 40,2 % der nachbeobachteten Patienten konnte im Präparat keine Stromareaktion des Gewebes nachgewiesen werden (vgl. Tab. 29). Eine nur schwache Stromareaktion des Gewebes wurde bei 43,3 % und eine ausgesprochen starke Stromareaktion bei 16,5 % der Patienten diagnostiziert.

Tabelle 29 Stromareaktion und Überlebenszeit

Stroma-reaktion	lebt ohne Metastasen				lebt mit Metastasen				gestorben				Summe
	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	♂	♀	zus.	%	
keine	1	5	6	15,4	2	6	8	20,5	11	14	25	64,1	39 (40,2%)
schwach	4	19	23	54,8	2	4	6	14,3	4	9	13	30,9	42 (43,3%)
stark	3	6	9	56,3	1	2	3	18,7	2	2	4	25,0	16 (16,5%)
Summe	8	30	38	39,2	5	12	17	17,5	17	25	42	43,3	97 (100,0%)

Aus Tabelle 29 ist ersichtlich, daß die Melanompatienten mit fehlender Stromareaktion in der Mehrzahl (64,1%) am Melanom verstorben sind. Mit 15,4 % leben davon nur noch wenige Patienten ohne Metastasen, jedoch bereits 20,5 % mit Metastasen.
Von den Patienten mit schwacher Stromareaktion starben 30,9 % an der Melanomkrankheit, leben aber 54,8 % ohne Metastasen und nur 14,3 % mit Metastasen; nahezu gleiche Verhältnisse sind bei den Patienten mit starker Stromareaktion vorhanden.

Nach den vorliegenden Untersuchungen ist der Melanomverlauf bei Vorliegen einer Stromareaktion günstiger als ohne eine solche, wobei der Grad dieser Reaktion offenbar ohne Bedeutung ist.
Im vorliegenden Krankengut weisen die Melanome mit fehlender Stromareaktion die ungünstigste Prognose auf.

X. Therapie an der Augsburger Hautklinik von 1962 - 1977

In Tabelle 30 sind die verschiedenen Behandlungsarten zusammengestellt, die an der Hautklinik Augsburg in der Zeit von 1962 - 1977 bei der ersten stationären Aufnahme der Melanompatienten durchgeführt wurden.

Tabelle 30 Behandlungsart bei der 1. stat. Aufnahme von den in der Augsburger Hautklinik selbstoperierten 166 Melanompatienten mit Primärtumor, aufgeteilt nach den 3 Melanom-Stadien

Behandlungsart	Stadium I			Stadium II			Stadium III			zus.
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	
mehrmalige Rö-Vorbestrahlung+CO_2+KK+Exc.*	9	22	31							31
mehrmalige Rö-Vorbestrahlung+CO_2+KK+Exc. +Rö auf Wundbett	1	2	3							5
mehrmalige Rö-Vorbestrahlung+CO_2+KK+Exc. + Rö auf verschlossene Wunde	2	-	2							

Fortsetzung nächste Seite

* Abkürzungen s. S. 10

Behandlungsart	Stadium I			Stadium II			Stadium III			zus.
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	
mehrmalige Rö-Vorbestrahlung+CO_2+KK+Exc. +Rö der reg. Lymphknotenmetastasen				3	1	4				4
CO_2+KK+Exc.	5	16	21							21
CO_2+KK+Exc.+Rö auf verschlossene Wunde	-	1	1							1
CO_2+KK+Exc.+Rö der reg. Lymphknotenmetastasen				2	1	3				3
Excision	4	7	11	1	-	1	-	1	1	13
1x3000r vor Op-Beginn+CO_2+KK+Exc.	28	55	83							83
1x3000r vor Op-Beginn+CO_2+KK+Exc. +Rö der reg. Lymphknotenmetastasen				2	-	2				3
1x3000r vor Op-Beginn+CO_2+KK+Exc. +Rö auf Wundbett +Rö der reg. Lymphknotenmetastasen				-	1	1				
1x3000r vor Op-Beginn+Excision	1	1	2							2
Summe			154			11			1	166

Der Behandlungsgrundsatz war immer, das Melanom vollkommen zu zerstören. Das hieß in jedem Fall, daß das Melanom mindestens chirurgisch entfernt werden mußte. Vorwiegend kam jedoch eine kombinierte radiologisch-chirurgische Therapie zur Anwendung, wobei das vorbestrahlte Melanom in Lokalanästhesie nach einer 3 bis 5minütigen Vereisung mit Kohlensäureschnee (Empfehlung von G r ü n e b e r g (40) 1961) mit dem elektrischen Messer weit im Gesunden entfernt und anschließend scharf nachexcidiert wurde.

In den 5 Jahren von 1962 bis 1966 kam eine mehrmalige Röntgenvorbestrahlung zur Anwendung. Die täglichen Einzeldosen betrugen dabei von 500-1000r und wurden bis zu Gesamtdosen von 2000-8000r/Dermopan/

Stufe IV verabreicht.

1962 und 1963 sind bei 3 Patienten nach einer in Tübingen geübten Methode noch 2000 bis 4000r auf das Wundbett eingestrahlt worden, das anschließend bis auf eine Heilung über Granulationsgewebe plastisch gedeckt wurde.

1967 und 1968 verzichtete man auf die Röntgenvorbestrahlungen nach Bekanntwerden der von W i s k e m a n n , R o h d e u n d H e r z b e r g (134) mitgeteilten Strahlenresistenz der Melanomzelle in der Kultur ganz.

In den darauffolgenden 9 Jahren von 1969 - 1977 wurde unmittelbar vor der Operation die Einzeldosis von 3000r als einmaliger Röntgenschlag verabreicht, nachdem diese Behandlungsart 1968 von der Züricher Hautklinik unter S t o r c k (113) empfohlen worden war.

Die Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden nach der Operation des Primärtumors im allgemeinen dem Radiologen und gegebenenfalls dem Chirurgen überwiesen. Diese Patienten wurden in der Arbeit statistisch mit berücksichtigt, jedoch ohne Differenzierung der im einzelnen verabfolgten Rö-Dosen.

Die alleinige Excision mit dem Messer wurde als schonendster und schnellster Eingriff bei besonders alten und anderweitig schwer erkrankten Patienten ausgeführt, ebenfalls als Palliativmaßnahme bei Patienten in fortgeschrittenen Melanomstadien und auch bei einigen Patienten, bei denen gar kein Melanom vermutet worden war und erst durch die Histologie diagnostiziert werden konnte.

Die Art des Wundverschlusses (vgl. Tab. 31) hängt von der Größe und der Lokalisation der Excisionsstelle ab.

Tabelle 31 Art des Wundverschlusses bei den in der Augsburger Hautklinik selbstoperierten 166 Melanom-Patienten mit Primärtumor

Wundverschluß	♂	♀	zus.
Naht	31	68	99
Verschiebeplastik	7	4	18
doppelte Verschiebeplastik	5	2	
Freihauttransplantat	4	13	17
Reverdinläppchen	6	11	17
Dehnungsplastik	4	9	13
Keiner: Granulationsheilung	1	1	2

Wo immer möglich, wurde die Wunde primär durch Naht verschlossen, um dem Patienten das Gefühl für eine rasche Heilung zu geben. In den übrigen Fällen wurde die Wunde plastisch gedeckt. Die Art des Wundverschlusses hat sich, abgesehen von ihrer Bedeutung auf die psychische Verfassung des Patienten, offenbar in keiner Weise auf den weiteren Krankheitsverlauf ausgewirkt.

Der Vollständigkeit halber wurde in Tabelle 32 ebenfalls die Behandlungsart bei der ersten stationären Aufnahme in der Augsburger Hautklinik von den Patienten zusammengestellt, deren Primärtumor außerhalb der Klinik operiert worden war, jedoch ein histologisches Präparat davon vorlag.

Tabelle 32 Behandlungsart bei der 1. stat. Aufnahme in der Augsburger Hautklinik von den 29 außerhalb operierten Melanom-Patienten, aufgeteilt nach den 3 Melanom-Stadien

Behandlungsart	Stadium I			Stadium II			Stadium III			zus.
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	
Nachexcision des PT: 1x3000r + CO_2+KK+Exc.	-	3	3							6
Excision des Ulcus nach PT-Op	-	3	3							
Excision der Mel.-Nahmet.: 1x3000r+CO_2 +KK+Exc.+Rö der reg. LK-Metastasen				-	1	1				8
Excision der Mel.-Met. + Rö der reg. LK-Met.				-	6	6				
KK der Melanotic-freckles + Rö der reg. LK-Metastasen				-	1	1				

Behandlungsart	Stadium I			Stadium II			Stadium III			zus.
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	
Abklärung und Kontrolluntersuchung	-	11	11	2	1	3				14
Palliativbehandlung							1	-	1	1
Summe			17			11			1	29

Art des Wundverschlusses bei 13 obig operierten Patientinnen:

Wundverschluß	♀
Naht	7
Freihauttransplantat	3
Reverdinläppchen	3

Bei 6 Patientinnen erfolgte die Nachexcision des Primärtumors nach verabfolgtem einmaligen Röntgenschlag bzw. die Excision des nach der Melanomentfernung entstandenen Ulcus.
In 7 weiteren Fällen mußten Melanommetastasen entfernt und anschließend noch bestehende regionäre Lymphknotenmetastasen bestrahlt werden. Die Art des Wundverschlusses ist aus der nachgestellten Tabelle zu ersehen.

Etwa die Hälfte der außerhalb operierten Melanom-Patienten erschien zur stationären Abklärung und Kontrolluntersuchung der Melanomkrankheit.
Bei einem Patienten, der erst schwerkrank im Melanomstadium III in die Klinik eingeliefert wurde, konnte nur noch eine Palliativbehandlung bis zu seinem Tode durchgeführt werden.

Seit 1966 wird in der Augsburger Hautklinik allen Melanom-Patienten zusätzlich zur chirurgischen bzw. kombiniert radiologisch-chirurgischen Behandlung das Präparat Wobe Mugos verabreicht. Diese Therapie mit dem Enzymgemisch Wobe Mugos, wobei es sich um Fermente aus Rinderpankreas, Kalbsthymus, sowie um pflanzliche Proteinasen aus Papayotin, Pisum satirum und Lens esculenta handelt, wurde 1966 von der Münchner Klinik durch N a s e m a n n (94) empfohlen. Es handelt sich um eine milde immunstimulierende Therapie.
In der Regel wird Wobe Mugos in den ersten Tagen nach der Operation des Primärtumors in der Dosierung von 1-2 Ampullen/die intramuskulär und anschließend täglich zu 4x1 Lutschdragee appliziert.

C. Diskussion

Die Probleme der Histopathologie, insbesondere die Problematik zwischen histologischem Substrat und Prognose des primären malignen Melanoms (mM), sind bis heute noch nicht befriedigend gelöst. Um eine gewisse prognostische Aussage über den Einzelfall machen zu können, wurden bisher klinische Parameter wie Geschlecht, Lebensalter, Lokalisation, Größe, Stadieneinteilung in Beziehung gesetzt (Hornstein (51), Storck und Ott (116)). Aber auch die Korrelation von histopathologischem und makroskopischem Erscheinungsbild des primären Tumors mit dem klinischen Verlauf beschäftigte viele Untersucher.

Clark, From, Bernardino und Mihm (19) gelang es erstmals 1969, nach histopathologischen und histogenetischen Kriterien systematisch einzuteilen und diese mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Die klassische Studie von Clark und Mit. brachte erstmals eine reproduzierbare Methode der histologischen Beurteilung; einerseits durch Berücksichtigung der Invasionstiefe des Primärtumors, andererseits durch Zuordnung zu 3 verschiedenen morphologischen Typen.

Bevor jedoch weiter auf Histopathologie und Prognose des malignen Melanoms eingegangen wird, sollen klinische Parameter und ihre Prognose diskutiert werden.

I. Klinische Kriterien und Prognose

1.) Geschlechtsverteilung und Prognose

Nach Storck, Ott und Schwarz (115), die 3381 Fälle von 11 Autoren nach der Geschlechtsverteilung zusammenstellten, befällt das maligne Melanom das weibliche Geschlecht mit 48,15 % ungefähr gleich häufig wie das männliche mit 51,85 %.

Eine annähernd gleichmäßig verteilte Morbidität findet sich auch bei Hellriegel (49) mit 669 Fällen, bei Graetz und Kleemann (39) mit 296 Fällen und bei Lehr, Royster,

Enterline und Askovitz (77) mit 233 Fällen.

Lehman jr., Cross und Richey (76) berichten über nur 49 Patienten, bei denen die Männer (27) bevorzugt zu den Frauen (22) vom Melanom befallen sind.

In der neueren Literatur wird jedoch übereinstimmend angegeben, daß die Entstehungswahrscheinlichkeit der Melanome bei Frauen wesentlich größer als bei Männern ist:

1965 bei	Emmrich (26)	von 341 Fällen	37 % ♂, 63 % ♀
1968 bei	Cameron (16)	von 209 Fällen	38 % ♂, 62 % ♀
1972 bei	Ebert (24)	von 98 Fällen	34 % ♂, 66 % ♀
1972 bei	Hauss und Proppe (45)	von 1375 Fällen	37 % ♂, 63 % ♀
1974 bei	Berndt (6)	von 468 Fällen	43 % ♂, 57 % ♀
1974 bei	Braun-Falco (12)	von 249 Fällen	33 % ♂, 67 % ♀
1974 bei	Illig u. Paul (54)	von 369 Fällen	37 % ♂, 63 % ♀
1975 bei	Lübbe (79)	von 218 Fällen	43 % ♂, 57 % ♀
1976 bei	Illig (55)	von 466 Fällen	36 % ♂, 64 % ♀
1976 bei	Tonak, Hermanek, Hornstein und Weidner (122)	von 160 Fällen	36 % ♂, 64 % ♀
1979 bei	Krankengut Augsburger Hautklinik	von 195 Fällen	31 % ♂, 69 % ♀.

Nach Storck (114) ist das Geschlecht insofern von Bedeutung, als beim Mann mit 18,1 % 5-Jahres-Überlebensquote eine deutlich ungünstigere Prognose zu erwarten ist als bei der Frau mit 30,7 % 5-Jahres-Überlebensquote (zusammengestellt mit über 1000 Fällen).

Storck, Ott und Schwarz (115) und Braun-Falco (12) vermuten, daß die etwa 20 % größere Überlebenschance bei den Frauen möglicherweise dadurch bedingt sei, daß bei Männern die prognostisch ungünstigere Stammlokalisation häufiger vorkommt als die prognostisch günstigere Lokalisation an den unteren Extremitäten.

Ames, Sugarbaker und Ballantyne (3) führten Verlaufsuntersuchungen bei Melanompatienten durch, bei denen

der PT am Kopf und Hals lokalisiert war und das Stad. I vorlag. Das Verhältnis ♂ : ♀ war 103 : 63, jedoch bestand bei den Frauen die bessere Prognose.

Bei J ä c k s c h (57) lag von 449 Melanompatienten im Stad. I beim weiblichen Geschlecht die Überlebenschance um 20 % höher. Nach H a u s s u n d P r o p p e (45) kommt der Verteilung der Melanome auf die Geschlechter eine wesentliche Bedeutung zu, da sie glauben, daß das Problem der Melanom-Klassifikation ohne Bezug auf personale und topographische Merkmale nicht gelöst werden kann. Das Verhältnis ♂ : ♀ beträgt 1 : 1,73. Es spiele für die Geschlechter-Verteilung keine Rolle, ob das Melanom auf normaler Haut, auf dem Boden eines Naevuszellnaevus oder einer Mcp entsteht.

Die in der vorliegenden Arbeit festgestellte bessere Melanomprognose bei den Frauen steht somit in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur.

2.) Altersklassen und Prognose

S t o r c k , O t t u n d S c h w a r z (115) weisen aufgrund einer Zusammenstellung von 1433 Fällen nach, daß das Melanom in allen Altersklassen vorkommt, jedoch gehäuft vom 40. - 60. Lebensjahr.

Die Mehrzahl der Autoren geben den häufigsten Befall, wie auch in vorliegender Arbeit, zwischen dem 4. und 7. Lebensjahrzehnt an, so unter anderen H e l l r i e g e l (49), C o t t i n i (21) und F r a n k l i n , R e y n o l d s u n d P a g e (29), bei denen ein relatives Maximum zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr liegt und H e i t e (47), bei dem die Zahl der Erkrankungen zwischen dem 50. bis 69. Lebensjahr mit 240 von insgesamt 584 Fällen am höchsten ist.

Auch mit dem angegebenen Durchschnittsalter bei G r a e t z u n d K l e e m a n n (39) 54,3 Jahre, bei L e h m a n j r ., C r o s s u n d R i c h e y (76) 56 Jahre und bei L ü b b e (79) 53,2 Jahre stimmt das Ergebnis der vorliegenden Arbeit annähernd überein.

In der Literatur wird allgemein die Meinung vertreten, daß das Alter keinen evidenten Einfluß auf den Verlauf der Melanomkrankheit zu haben scheint, außer daß die im Alter gehäuft vorkommenden Melanome auf Mcp weniger bösartig sind (S t o r c k , O t t u n d S c h w a r z (115), C o t t i n i (21)).

3.) Lokalisation und Prognose

Aus den Angaben in der Literatur zur Lokalisation des Melanoms geht eindeutig der bevorzugte Befall der Extremitäten (insbesonders der unteren) gegenüber der Stammlokalisation und des Kopfbefalls (in dieser Reihenfolge !) hervor (L ü b b e (79): 218 Fälle, E m m r i c h (26): 341 Fälle).

So sind bei H e l l r i e g e l (49) von 608 Fällen 43,2 % auf die Extremitäten, 31,2 % auf den Stamm und 25,5 % auf den Kopf, bei T o n a k , H e r m a n e k , H o r n s t e i n u n d W e i d n e r (122) von 160 Fällen 46 % auf die unteren, 16 % auf die oberen Extremitäten, 33 % auf den Rumpf und nur 5 % auf Kopf- und Halsbereich, bei B ü n t e (15) von 135 Fällen knapp die Hälfte auf die unteren Extremitäten, 1/3 auf den Rumpf und der Rest auf Kopf, Hals und obere Extremitäten verteilt.

Aus einer älteren Statistik von W i l d n e r (131) aus dem Jahre 1963 geht hervor, daß von 1629 Neuerkrankungen an malignen Melanomen in der DDR 78 % auf die Haut lokalisiert waren, wobei 38 % der Melanome auf die oberen und unteren Extremitäten (♂: 28 %, ♀ : 44,5 %), 30 % auf den Rumpf (♂: 39 %, ♀: 24 %) und 32 % auf Kopf und Hals (♂: 33 %, ♀: 31,5 %) entfielen. Am Rumpf fällt der höhere Anteil von Melanomen im oberen Rücken- und Schulterbereich beim männlichen Geschlecht auf. Bei den Frauen dagegen liegt ein starkes Überwiegen des Melanoms an den Unterschenkeln vor; hier wurden fünfmal so viele Fälle bei den Frauen registriert als bei den Männern.

Die bevorzugte Stammlokalisation des Melanoms beim Mann und auf der anderen Seite die bevorzugte Lokalisation des Melanoms an den unteren Extremitäten bei der Frau werden von der Mehrzahl der Autoren besonders hervorgehoben.

H a u s s u n d P r o p p e (45), die über ein Krankengut von 1375 Fällen verfügen, berichten, daß die Melanome am Stamm (besonders im Bereich der Schultern und des oberen Rückens) vorwiegend den Mann im Verhältnis ♂: ♀ = 1 : 0,58 befallen. Dagegen tritt bei den Melanomen im Gesicht, am Hals und an den Extremitäten (besonders den Waden) das Übergewicht der Frauen in Erscheinung: das Verhältnis ♂ : ♀ beträgt hier 1 : 3,46.

Bei I l l i g u n d P a u l (54) waren von 369 Melanomen insgesamt 32,5 % an den Beinen lokalisiert. Bei den Frauen waren es sogar 40 % (♂: 20 %) unter starker Bevorzugung der Unterschenkel, die beim Mann selten betroffen waren. Der Rumpf wurde bei den Männern zu 37 % und bei den Frauen nur zu 13 % befallen.

Die Lokalisation des Melanoms hat nach Angaben aus der Literatur große Bedeutung für die Prognose.

Nach S t o r c k (114) und S t o r c k , O t t u n d S c h w a r z (115), die 1000 Fälle bearbeiteten, ist mit folgenden 5-Jahres-Überlebensquoten zu rechnen: obere Extremitäten 35 %, untere Extremitäten 32 %, Kopf/Hals 28 %, Stamm jedoch nur 19 %, anogenital nur 10 %.

C o t t i n i (21) und H o r n s t e i n (51) weisen auf die schlechte Prognose am Fuß und Stamm (besonders Rücken) hin, B o d e n h a m (9) und P e r z i k u n d B a u m (101) dagegen betonen die relativ günstigere Prognose bei Melanomen an den Extremitäten.

Diese Mitteilungen aus der Literatur entsprechen den Ergebnissen des Augsburger Krankengutes.

4.) Stadieneinteilung und Prognose

Die Einteilung der Melanome in 3 klinische Stadien
(Stadium I : Primärtumor allein ohne klinisch feststellbare lymphogene oder haematogene Metastasierung
Stadium II : Primärtumor mit klinisch feststellbaren regionalen Lymphknotenmetastasen

Stadium III : Primärtumor mit haematogenen oder lymphogenen Fernmetastasen)

ist in der gesamten Literatur schon lange Zeit üblich und wurde auch in der vorliegenden Arbeit vorgenommen.

S t o r c k (114) und S t o r c k , O t t u n d S c h w a r z (115), denen zur Auswertung 879 Fälle im Stadium I, 621 Fälle im Stadium II und 166 Fälle im Stadium III zur Verfügung standen, fanden signifikante Unterschiede in der 5-Jahres-Überlebensquote:

37 - 64 % (durchschnittlich 51%) bei Stadium I
3 - 26 % (durchschnittlich 12,6%) bei Stadium II
0 - 1 % bei Stadium III.

Auch N i k o l o w s k i (95) gibt an, daß durchschnittlich mit einer 5-jährigen Erscheinungsfreiheit von 40 - 50 % bei Erfassung im Stadium I gerechnet werden kann, von etwa 10 % bei Erfassung im Stadium II und von weniger als 1 % bei Erfassung im Stadium III. Die Verhältnisse lägen somit nur relativ günstig, wenn ein Melanom ohne jegliche erkennbare Absiedelung im Stadium I diagnostiziert wird.

Wahrscheinlich ist der nur histologisch faßbare, d. h. klinisch okkulte Lymphknotenbefall die Ursache dafür, daß selbst im Stadium I trotz ausreichender Behandlung des Primärtumors eine 5-Jahres-Überlebensquote von über 50 % kaum erreicht wird (B r a u n - F a l c o (12), H o r n s t e i n (51)).

5.) Größe des Primärtumors und Prognose

Die Meinung der Autoren, inwieweit die Größe des Primärtumors Einfluß auf die Prognose nehmen kann, gehen auseinander.

B r a u n - F a l c o (12), S t o r c k , O t t u n d S c h w a r z (115), A l l e n u n d S p i t z (1) und M i e s c h e r (88) vertreten die Ansicht, daß mit zunehmender Größe des PT die Chancen zur Metastasierung um das Vielfache zunehmen. Deshalb sei die Größe des PT von Bedeutung für die Prognose.

Nach Allen und Spitz (1) haben maligne Melanome mit einer Ausdehnung über 2 cm selbst bei nur oberflächlichem Wachstum eine schlechte Prognose.

Storck, Ott und Schwarz (115) gaben nach einer statistischen Literaturauswertung an, daß die 5-Jahres-Überlebensquote bei einem PT mit Durchmesser < 2 cm 63 % beträgt, bei einem PT mit Durchmesser > 2 cm nur noch 17 %.

Dagegen kommt nach Delacrétaz und Jaeger (23) und Hardmeier, Nussbaumer und Kotnik (44) der Größe des PT keine prognostische Bedeutung zu. Die von Hardmeier, Nussbaumer und Kotnik (44) histologisch ausgewerteten Melanomfälle (Nachbeobachtungszeit über 5 Jahre) waren zu 20 % metastasenfrei, zu 80 % lagen Metastasen vor - unabhängig davon, ob die Tumoren unter bzw. über 2 cm groß waren.

Heite (48) wies anhand einer Untersuchungsreihe nach, daß Symptome wie Blutung, Erosion, Ulceration prognostisch ungünstiger als flächenhaftes Wachstum oder Erhabenheit seien.

Nach Heite (48) und Jäcksch (57) lasse die Ausdehnung des Melanoms in der Fläche des Hautniveaus keine prognostischen Unterschiede zwischen groß- und kleinflächigen Melanomen erkennen. Jedoch sei von wesentlichem Einfluß die Ausdehnung des Melanoms senkrecht zum Hautniveau (Melanomdicke), wobei exophytisch wachsende als auch in die Tiefe wachsende Melanome prognostisch schlecht abschneiden. In dem erheblichen prognostischen Unterschied zwischen oberflächlich sich ausbreitenden und knotig in die Tiefe wachsenden Melanomen wird eine Stütze für die Zweckmäßigkeit der von Clark, From, Bernardino und Mihm (19) vorgeschlagenen Melanom-Klassifikation gesehen.

In vorliegender Arbeit wurden die Beziehungen zwischen Größe des PT und Prognose nicht ausgewertet.

II. Zum Problem: Multiple primäre Melanome/Spontanregression des primären Melanoms

Die Beobachtungen multipler primärer Melanome sind im neueren Schrifttum seit längerem wiederholt niedergelegt.
Von Korting, Bork und Schneider (71) wurden von 269 Melanomen der Jahre 1961 - 1975 10 primäre multiple Melanome mitgeteilt, was einem Prozentsatz von 3,7 entspricht. Die 2. Melanome traten dabei gleichzeitig bzw. bis zu einer Intervalldistanz von 12 Jahren auf. 5 x folgte auf ein primäres NM wieder ein 2. primäres NM, 2 x auf ein primäres SSM wieder ein 2. primäres SSM, 2 x auf ein primäres NM ein 2. primäres SSM und 1 x fehlte die Histologie. Vorzugssitz für ein 2. Melanom war in dieser Beobachtungsreihe der Rücken.

Veronesi, Cascinelli und Bufalino (126) fanden von 1967 bis 1974 bei 521 Melanomen 20 x 2 Primärmelanome. Sie errechneten, daß das Risiko eines Melanompatienten, an einem 2. Primärmelanom zu erkranken, fast 900 x größer sei als das Risiko eines Gesunden, an einem Melanom zu erkranken (besonders zwischen dem 20. - 40. Lebensjahr !).

Auch Remy und Bockendahl (103) und Korsch, Gartmann und Steigleder (70) berichteten über multiple primäre Melanome bei einem Prozentsatz bis 3,6 der Melanompatienten.

Im Vergleich dazu fanden sich bei 2 % der Melanompatienten des Augsburger Krankengutes 2 multiple primäre Melanome.

Von den zitierten Autoren wird übereinstimmend mitgeteilt, daß das praktisch wichtige Ergebnis ihrer Nachuntersuchungen in der Aufforderung bestehe, Melanompatienten über einen langen Zeitraum nicht nur, wie bisher üblich, auf eine spätere Metastasierung, sondern auch auf eine etwaige Entartung ihrer sonstigen Pigmentmäler nachzubeobachten.

Mahrle, Bolling und Gartmann (84) beobachteten bei einer Frau, bei der sich im Abstand von 15 Jahren 2 primäre

Melanome am Unterschenkel entwickelten, daß die Bildung des Zweittumors zeitlich parallel zu einer zentralen Regression des Ersttumors ging (histologisch: 2 Melanome auf Mcp). Daraus schlossen sie, daß Regressionsphänomene innerhalb eines Tumors weder vor Progredienz noch vor Bildung eines weiteren Primärmelanoms schützen.

Spontane Regressionen von Melanomen im Stadium I, aber auch im Stadium II und III mitsamt von Metastasen wurden von Cameron (16), Cottini (21), Kutner und Morton (75), Lloyd (78), Smith und Stehlin (111) und Todd, Farrow, Winkelmann und Payne (121) mitgeteilt. Dabei wird eine spontane Regression des Melanoms bis zu etwa 3,5 % im Krankengut beobachtet.

Im vorliegenden Krankengut konnten keine Spontanregressionen gesehen werden. Bei vereinzelten Patienten jedoch (Klinikbehandlung wegen histologisch gesicherten Melanommetastasen), die in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden konnten, weil nirgends ein Primärtumor zu finden war, kann es sich um Spontanregressionen des primären Melanoms gehandelt haben.

III. Überlebenszeit

Heite (48) und Bauer (5) fällt bei der Auswertung der sogenannten Absterbekurve auf, daß die endgültige Erreichung eines Überlebensprozentsatzes ("Heilungsquote") nach 5 Jahren noch nicht erreicht ist. Nach 7 Jahren scheint sich ein Einschwenken auf eine Asymptote anzubahnen. Zur Feststellung einer sinnvollen Überlebensrate sei daher erst eine 8-jährige Nachbeobachtung ausreichend.

Hiermit stimmt das Ergebnis in der vorliegenden Arbeit überein.

Bauer (5) hebt hervor, daß das Auftreten von Spät-Rezidiven bzw. Spät-Metastasen und Spät-Todesfällen eigentlich die Regel darstellen, während foudroyante Verläufe mit Früh-Todesfällen wesentlich seltener sind.

H e i t e (48) und B a u e r (5) werteten dabei das Krankengut der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom" (1377 Krankenblätter von 1962 - 1971) aus. (Nach G a r t m a n n (33), H e i t e (46) und K a l k o f f (60) ist mit der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom" eine zentrale Melanomorganisation aufgebaut worden, die eine Sammlung, Sichtung, Klassifizierung und Nachbeobachtung der Melanomfälle von 11 deutschen Kliniken durchführt.)

B r a u n - F a l c o (12) vertritt die Meinung, daß der Melanomkranke offenbar über längere Zeiträume in einer Art biologischen Gleichgewichtszustandes leben könne, bis schließlich relativ rasch ein Zusammenbruch der Abwehrleistungen zum Tod des Kranken führe. Aus diesem Grund weise auch die sogenannte Absterbekurve beim Melanom einen anderen Verlauf als bei Carcinomen auf, und die Patienten sollten länger als 5 Jahre in ärztlicher Kontrolle bleiben.

IV. Histologische Kriterien und Prognose

1.) Zelltyp/Melanomaufbau und Prognose

Schon lange Zeit untersuchen Dermatologen und Histopathologen, ob es möglich ist, auf der Basis des feingeweblichen Substrats eine Aussage über die Prognose zu machen. Sie kamen dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen.

M i e s c h e r (88) teilte bereits 1933 bei einem kleinen Patientengut in einen epitheloidzelligen, globocellulären Typ mit alveolären und soliden Strukturen (11 Fälle), einen spindelzelligen, fusiformen Typ mit fasziculären Strukturen (5 Fälle) und einen "Mischtyp" (4 Fälle) ein. Dabei lehnten M i e s c h e r (88) und 20 Jahre später A l l e n u n d S p i t z (1) jede Beziehung zwischen Zelltyp, Tumoraufbau und Prognose beim malignen Melanom ab.

D e l a c r e t a z u n d J a e g e r (23), T h i e s (118) und K l e e m a n n (65) halten Melanome mit spindelförmigen Zellen und fasziculärer Struktur für weniger maligne als Tumoren vom globocellulären Typ mit alveolärer Struktur. Dazwischen ständen die Mischformen.

Gartmann und Tritsch (34) teilten 253 Fälle in 177 globoidzellige Tumoren (48,7 % leben ohne Metastasen, 41,2 % sind verstorben), in 34 gemischtzellige Tumoren (47 % leben ohne Metastasen, 44,1 % sind verstorben) und in 42 spindelzellige Tumoren (45,2 % leben ohne Metastasen, 35,7 % sind verstorben) auf. Dabei habe der vorherrschende Zelltyp keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit.

Nach Christophers und Braun-Falco (17), bei denen es sich in der überwiegenden Zahl der Präparate von 95 Patienten um kuboidzellige Tumoren handelte, war der Anteil der kuboidzelligen Geschwülste bei den verstorbenen Patienten höher. Etwa ein Drittel der Fälle wies den "Mischtyp" auf, während der rein spindelzellige Zelltyp wesentlich weniger anzutreffen war.

Gertler und Thormann (37) fanden bei der Differenzierung zwischen Zelltyp bzw. Tumoraufbau von 200 primären Hautmelanomen 47 % rein globocelluläre, alveolär aufgebaute Melanome, 31 % vorwiegend globocelluläre, alveolär aufgebaute Melanome mit einem kleinen Anteil fusiformer Zellen und fasziculärer Strukturen, 15 % "gemischtzellige" Melanome und nur 7 % mit ausschließlich fusiformen Zellen und fasziculären Strukturen. Es zeigten lediglich die aus langspindeligen Zellen bestehenden Melanome eine etwas bessere Prognose.

Eine ungünstigere Prognose bei den spindelzelligen Melanomen und bei den Mischformen wird allerdings von Hardmeier, Nussbaumer und Kotnik (44) angegeben. Diese Autoren teilten 64 Tumoren in epitheloidzellige bösartige Melanome (Melanocarcinome) und in spindelzellige bösartige Melanome (Melanosarkome) ein, wobei den letzteren ein malignerer Verlauf zukommt.

Zusammenfassend sind die Schrifttumsangaben bezüglich Zelltyp/Melanomaufbau und Prognose nicht einheitlich, wobei allerdings der Eindruck besteht, daß fasziculär aufgebaute Typen gutartiger verlaufen als solche mit alveolärem Aufbau und daß der globoidzellige Typ eine ungünstigere Vorhersage aufweist als die spindelzellige Variante. Dieses mehr vermutete als gesicherte Erfahrungswissen kann anhand des eigenen Beobachtungsgutes bestätigt werden.

2.) Typeneinteilung und Prognose

Aufgrund histopathologischer, enzymhistochemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen vertritt M i s h i m a (92) die Auffassung, daß das Melanom aus 2 ontogenetisch verschiedenen Zellarten hervorgehen kann. Er unterscheidet:

1. das maligne Melanocytom mit reifen Melanocyten als Matrixzelle, das sich nur aus einer Mcp entwickelt,
2. das maligne Naevocytom, das sich aus melanocytären Naevuszellen entwickelt.

Klinisch zeigten beide Tumoren Unterschiede hinsichtlich Wachstumsrate, Metastasierungsfähigkeit, Strahlenempfindlichkeit und melanogenetischer Potenz. M i s h i m a (92) fand beim malignen Melanocytom elliptische oder ringförmige, dagegen beim malignen Naevocytom zigarrenähnliche Melanosomen. T h i e s (118) stützt diese Auffassung durch eigene elektronenmikroskopische Befunde.

N i k o l o w s k i (95) vertritt nach einschlägigen Veröffentlichungen die Ansicht, daß das Melanom zu einem (knappen) Drittel aus einem Naevuszellnaevus, zu einem weiteren (reichlichen) Drittel auf dem Boden einer Mcp und zu einem restlichen (knappen) Drittel in makroskopisch-klinisch unveränderter Haut entsteht.

Nach B r a u n - F a l c o (12) entwickeln sich bei etwa 10-25 % der Fälle die Melanome auf klinisch normaler Haut. Es handle sich hier um SSMe oder die primär knotigen Melanome, die meist eine relativ kurze (Monate) Entwicklungszeit aufweisen. In weiteren 30 % - es werden auch Zahlen von 50-80 % genannt - entwickelten sich die Melanome auf dem Boden einer Mcp. Hier sei die Entwicklungszeit gewöhnlich viel länger, oft erst nach jahre- bzw. jahrzehntelangem Bestand einer melanotischen Präcancerose. Die Entstehung maligner Melanome auf pigmentierten Naevuszellnaevi wird ganz unterschiedlich angegeben.

B ü n t e (15) gibt bei 50 % der Patienten einen "Pigmentnaevus", bei 25 % die Mcp und bei 25 % die klinisch normale Haut als Ausgangspunkt für die Melanomentstehung an, H e l l r i e g e l (49) dagegen

bei 36 % einen "Pigmentnaevus", bei 11 % die Mcp, bei 45 % klinisch unveränderte Haut und bei 8 % unbekannte Entstehungsweise.

Nach Clark (18) und Clark, From, Bernardino und Mihm (19) scheinen maligne Melanome in klinisch pathologisch gut umschriebenen Formen vorzukommen:
1. als Lentigo-maligna Melanom = Melanom auf Mcp (knapp über 10 %)
2. als SSM (mehr als 50 %)
3. als knotiges Melanom, das von vornherein vertikal wächst (knapp 40 %).

Die gesamte klinische Melanomforschung wurde in letzter Zeit durch diesen Clark'schen Klassifikationsversuch stark angeregt (Illig (56)).

Eine Reihe von Autoren (Encke und Best (27), Illig und Paul (54), Kalkoff und Kühni-Petzold (63), Gertler und Thormann (37)) vertreten die Auffassung, daß die Mcp bereits eine Neoplasie, nämlich ein horizontal in der Leitschiene Epidermis wachsendes "Melanoma in situ" darstellt. Diese Autoren räumen jedoch ein, daß aus diesem "Melanoma in situ" erst später, wenn die Tumorzellen auch eine vertikale Wachstumsrichtung annehmen, ein malignes Melanom im eigentlichen Sinn entsteht.

Gertler und Thormann (37) stellten zwei histologische Erscheinungsbilder der Mcp heraus:
1. die intraepidermale Mcp (intraepitheliale), die jahrelang bestehen bleiben könne, gutartig und rückbildungsfähig sei (="Melanoma in situ" der Amerikaner) und die
2. epidermo-kutane Mcp mit möglicher "Ausstoßung" der Zellnester in die Kutis und einem entzündlichen korialen Infiltrat.

Diese 2. Form sei prognostisch zweifelhaft und gehe in 3/4 der Fälle in ein malignes Melanom über.

Nach Jung, Bersch und Köhler (59) und Wiskemann (133) darf angenommen werden, daß besonders die Melanome auf Mcp entscheidenden exogenen Einflüssen im Sinne einer Lichtcarcinogenese unterliegen, da für diese Melanomgruppe eine signifikante Häufung im Kopf- Halsbereich bei beiden Geschlechtern festzustellen war.

C l a r k (18) beschrieb 1967 eine Variante des malignen Melanoms, die er dem Lentigo-maligna-Melanom und dem primär nodulären Melanom gegenüberstellte und als "superficial spreading melanoma" bezeichnete. In der klinischen Unterscheidung zum Lentigo-maligna-Melanom, welches durchweg unregelmäßig begrenzt, hauptsächlich flach sei und vorwiegend braune Farbtöne zeige, zeichne sich das SSM durch teilweise arciforme Begrenzung und größtenteils Erhabenheit aus und weise neben braunen Farbtönen auch noch violette und rosarote Farben auf. *

Von M c G o v e r n (38) wurde dieser Melanomtyp wegen der Substanzzunahme der Epidermis infolge der intraepidermalen Proliferation großzelliger Melanocyten "pagetoides Melanom" genannt.

P a u l (99) gelang es 1975 besonders gut mit der Formalin-induzierten Fluoreszenz-Methode (wobei melaninbildende Zellen dargestellt werden), das Melanom auf Mcp, bei dem die Zellen stark verzweigt sind und hauptsächlich in den basalen Epidermisschichten der an sich atrophischen Epidermis vorkommen, vom SSM, bei dem die Zellen hauptsächlich oval oder rund sind und kaum Verzweigungen aufweisen, abzugrenzen.

Auch K ü h n l - P e t z o l d t (73) weist bei einer histologischen Untersuchung von 150 Melanomen besonders darauf hin, daß bei allen SSMen eine deutliche Hyperplasie der Epidermis vorkommt, der die Atrophie der Epidermis bei den Melanomen auf Mcp gegenübersteht. Dadurch würde die Abgrenzung dieser beiden Diagnosen histologisch gesichert.

Während G a r t m a n n (32) noch 1963 mitteilte, daß die Mcp weit häufiger den Boden für eine Melanomentstehung abgibt, als allgemein angenommen wird (von 245 eigenen histologisch untersuchten Melanomen hätten sich allein 171 aus einer Mcp entwickelt !), waren K a l k o f f u n d K ü h n l - P e t z o l d t (63) in einer 1973 veröffentlichten Studie zur Abgrenzung der Mcp vom SSM der Meinung, daß vor allem das SSM späterer Stadien bisher häufig zu Unrecht als Melanom auf Mcp diagnostiziert worden sei. Das SSM stehe nach Ansicht von C l a r k , F r o m , B e r n a r d i n o u n d M i h m (19) dem NM näher als dem Melanom auf Mcp, denn im Gegensatz zur Mcp soll sich die Tendenz

* Histologische Unterschiede s. S. 21

zur vertikalen Wachstumsrichtung schon in der Frühphase ausprägen - histologisch erkennbar an multiplen Invasionen durch die Basalmembran. Das SSM und das primär knotige Melanom könnten sich im Bereich eines Naevuszell-Naevus, aber auch aus unveränderter Haut an jeder beliebigen Körperstelle entwickeln.

Schnyder, Goos und Riderer (109) berichten von einem Melanom, welches die Merkmale eines SSM aufwies. Sie fragen sich jedoch, ob es sich beim SSM wirklich um einen weiteren Melanomtyp handle, oder ob es nicht eher eine klinisch und histologisch auffällige Variante des Lentigo-maligna-Melanoms sei.

So lassen sich auch in der Literatur erhebliche Schwankungen bei der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen "derzeitigen diagnostischen Zuordnung" zum Melanomtyp feststellen (Spier und Lucius (112)).

Jung, Bersch und Köhler (59), denen 1344 Fälle der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom" zur Verfügung standen, teilten in 474 Melanome auf Mcp (311 ♀, 163 ♂) und 870 NMe und solche in Beziehung zu Naevi (540 ♀, 330 ♂) ein. Die 3. Gruppe der SSMe konnte von ihnen nicht als eigene Gruppe aufgeführt werden, da diese Diagnose im ursprünglichen Programm der Arbeitsgemeinschaft nicht vorgesehen war.

Bei Encke und Best (27) entfielen auf das SSM 65 %, auf das NM 20 % und die melanotische Praecancerose der lichtexponierten Haut 15 %, während Mahrle, Bolling und Gartmann (84) in einer neueren Arbeit (1977) bei 1000 Melanomen das SSM zu 48 %, das NM zu 24,8 % und das Melanom auf Mcp zu 19 % (die restlichen 8 % ließen sich nicht sicher klassifizieren) diagnostizierten.

In der gesamten Literatur wird die Prognose bei den verschiedenen Melanomtypen recht einheitlich beurteilt.

Bereits Thies und Scherowsky (119), die 291 über 5 Jahre nachbeobachtete Patienten der Arbeitsgruppe "malignes Melanom" in 4 vergleichbare Kollektive nach dem Entstehungsmodus einteilten

1. Gruppe mM in Anlehnung an einen Naevuszellnaevus: 36,4 %
   davon erscheinungsfrei: 52 %
2. Gruppe mM auf unveränderter Haut: 24,4 %
   davon erscheinungsfrei: 44 %
3. Gruppe mM auf Mcp: 22,0 %
   davon erscheinungsfrei: 61 %
4. Gruppe mM auf Mcp in Anlehnung an einen NZN: 17,2 %
   davon erscheinungsfrei: 58 %,

berichten über eine signifikant günstigere Prognose des Melanoms auf Mcp.

Auch Braun-Falco (12)*, Illig (56), Smith (110) und Storck und Ott (116), welche alle die Typeneinteilung von Clark übernahmen, heben die bessere Prognose des Lentigo-maligna-Melanoms (LMM) gegenüber dem SSM und besonders dem NM hervor. So seien bei Braun-Falco (12) von 52 LMM-Patienten im Stadium I nach 7 Jahren noch 32 Patienten erscheinungsfrei gewesen.

Während Clark (18) 1967 mitteilte, daß noch untersucht werden müsse, ob das SSM eine zwischen dem LMM und dem NM liegende Prognose besitze, konnten das 2 Jahre später bereits Clark, From, Bernardino und Mihm (19) nachweisen. Das SSM wies bei ihnen eine 5-Jahres Mortalitätsrate von 31,5 % gegenüber dem signifikant gutartigeren LMM (Mortalitätsrate 10,3 %) und dem bösartigeren NM (Mortalitätsrate 56,1 %) auf. Clark und Mitarbeiter heben hervor, daß andererseits das NM die ungünstigste Prognose offenbar wegen seiner frühzeitigen Tiefeninvasionstendenz besitze.

Diese Aussage von Clark, From, Bernardino und Mihm (19) wird besonders eindrucksvoll von Kopf und Bart (69) in einer von ihnen 1977 veröffentlichten Arbeit über das mM bekräftigt:

Von 923 Melanomen der Malignant Melanoma Clinical Cooperative Group (Nov. 1976) entfielen nur 4,9 % auf das LMM, mit 68,9 % die meisten auf das SSM, 14,7 % auf das NM, und der Rest von 11,5 % ließ sich nicht einordnen. Dabei wiesen das
LMM in 46,6 % Level II, in 24,4 % Level III, das
SSM in 33,4 % Level II, in 33,3 % Level III, das

NM in 32,3 % Level III, das
LMM in 17,7 % Level IV und in 8,8 % Level V, das
SSM in 28,6 % Level IV und in 3,7 % Level V, das
NM in 44,1 % Level IV und in 22,0 % Level V auf.

Die histologische Typenklassifizierung nach Clark (18) beim vorliegenden Krankengut bestätigt den gutartigeren Verlauf bei den Melanomen auf Mcp gegenüber den SSMen und insbesonders gegenüber den NMen.

3.) Eindringtiefe und Prognose

Obwohl schon 1955 von Lund und Ihnen (80), dann zehn Jahre später von Mehnert und Heard (86) die Tiefe der Tumorinfiltration in die Haut als prognostischer Parameter erkannt worden war, setzte sich erst Ende der sechziger Jahre mit den Arbeiten von Clark, From, Bernardino und Mihm (19) sowie Cochran (20) die Erkenntnis durch, daß das histologische Bild des Melanoms - insbesonders seine Eindringtiefe - eng mit der Prognose korreliert. Damit wurde zusammen mit der klinischen Klassifizierung nach dem TNM-System* der Weltgesundheitsorganisation (UICC 1966) die Bestimmung der Clark'schen Invasionsgrade I-V** zur Voraussetzung für eine optimale therapeutische Entscheidung (Kleeberg (64)).

Noch 1968 unterschieden Hardmeier, Nussbaumer und Kotnik (44) bei 64 über 5 Jahre nachbeobachteten Melanomfällen zwischen Tumoren mit "oberflächlicher" (bis zum Papillarkörper) und "tiefer" (unterhalb des Papillarkörpers) Ausdehnung. Der Tiefenausdehnung sei in ihrem eigenen Material keine signifikante prognostische Bedeutung zugekommen. Dennoch schlossen sich Hardmeier, Nussbaumer und Kotnik (44) der Mehrzahl der Autoren an, die der Tiefenausdehnung des mM eine prognostische Bedeutung zuordneten, wie Allen und Spitz (1) bereits 1953.

* T = Tumor, N = regionäre und M = Fernmetastasen. Das Einteilungsprinzip "Stadium I-III" kann in das TNM-System übersetzt werden.

** s. S. 22

Von Klostermann und Heite (66) wurden genaue Tiefenmessungen beim Krankengut der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom" vorgenommen. Dabei wurden folgende 5-Jahres-Überlebensraten ermittelt:

Gemessen von der Tumoroberfläche:

a) für Eindringtiefen von 0 - 2 mm 83,4 %
b) für $\geq$ 4 mm 51,7 %

Gemessen vom normalen Hautniveau:

a) für Tiefen von 0-1 mm 72 %
b) für Tiefen von $\geq$ 2 mm 56 %

Stratigraphisch:

a) von der Junktion bis Mitte Corium 77,5 %
b) von Mitte Corium bis Schweißdrüsen 63,3 %
c) von Schweißdrüsen bis ins Fettgewebe 51,2 %.

Das Ergebnis zeige, daß primäre Melanomfälle eine um so ungünstigere Prognose haben, je tiefer das Melanom in die Haut hineingewachsen ist, je stärker es exophytisch hervorragt, je größer seine Flächenausdehnung und sein Volumen sind. Klostermann und Heite (66) geben an, daß die größte, nicht geklärte Diskrepanz in ihrem Material bei den tieferen, bis ins Fettgewebe vordringenden Melanomen liege, deren durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate bei Allen und Spitz (2), Lund und Ihnen (81), Mehnert und Heard (87) sowie Williams, Davies, Jones und Roberts (132) 6-8 %, bei dem ihnen vorliegenden Material jedoch zirka 50 % betrage. In Übereinstimmung aller Autoren einschließlich der Ergebnisse von Klostermann und Heite (66) betrage die durchschnittliche Überlebensrate der oberflächlichen Fälle (geringes Einwachsen bis ins obere Corium) etwa 75 %.

Clark, From, Bernardino und Mihm (19) selbst gaben an, daß von 208 Fällen im Stadium I 36 Fälle mit Level II, 71 Fälle mit Level III, 76 Fälle mit Level IV und 25 Fälle mit Level V diagnostiziert wurden. Mit Level II seien 8 % der Patienten bei mittleren Überlebenszeiten von etwa 2 Jahren an dem Tumor verstorben. Mit zunehmender Invasionstiefe sei die Prognose immer schlechter geworden: Es starben 35 % der Patienten mit Level III, 46 % mit Level IV und

52 % mit Level V bei mittleren Überlebenszeiten von etwa 2 Jahren.

Auch Tonak, Hermanek, Hornstein und Weidner (122) heben die ihrer Meinung nach beträchtliche prognostische Bedeutung der histologisch festgestellten Clark'schen Invasionstiefen hervor. Bei insgesamt 195 Patienten habe die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Level II und III mit größtem vertikalen Tumordurchmesser unter 0,76 mm 100 %, bei Level III mit größtem vertikalen Tumordurchmesser (bei Level III wurde zusätzlich der größte vertikale Durchmesser am Paraffinschnitt mittels Okularmikrometer ausgemessen und dann in Tumoren mit Durchmesser $<$ 0,76 mm und $>$ 0,76 mm unterteilt, wie es schon von Breslow (13) empfohlen worden war!) 66 %, bei Level IV 55 % und bei Level V 31 % betragen.

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren der neueren Literatur, unter anderen Braun-Falco (12), Franklin, Reynolds und Page (29), Happle, Schotala und Macher (43), Illig (55), Mihm jr. und Fitzpatrick (90), Paul (99) und Smith (110) übernahm die Clark'sche Einteilung der Invasionstiefen und vertritt einstimmig die Auffassung, daß mit zunehmender Eindringtiefe die Prognose immer schlechter werde und eine genaue Klassifizierung für den Einzelfall wesentlich sei.

So verzeichneten Franklin, Reynolds und Page (29) nach einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit bei 119 Patienten 7,4 % Todesfälle bei Level II, 28,6 % bei Level III, 47,4 % bei Level IV und 86,7 % bei Level V, während Paul (99) sogar äußerte, daß es statistisch eindeutig bewiesen sei, daß die Überlebenschance eines Patienten vom Invasions-Level seines Melanoms abhängig sei.

Hiermit stimmen die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit überein.

Encke und Best (27) sind der Meinung, daß der festgestellte Invasionsgrad die Voraussetzung für die Entscheidung für eine optimale Therapie biete.

So scheine im klinischen Stadium I bei tiefer Invasion des PT (Level III-V) die prophylaktische Lymphknotenexstirpation berechtigt, da Mikrometastasen bei Vorliegen von Level III-V deutlich häufiger seien. Nach Wanebo, Woodruff und Fortner (127) sei die Überlebenschance von Patienten mit PT der Invasionstiefe III-V durch prophylaktische Lymphknotendissektion signifikant verbessert worden.

Holmes, Clark, Morton, Eilber und Bochow (51) bestätigen durch ihre Untersuchungen das immer häufigere Auftreten von Mikrometastasen mit zunehmender Invasionstiefe. Bei 30 von 119 Fällen habe ein SSM (Level II) vorgelegen, wobei die Exstirpation der regionären Lymphknoten unterblieb. Bei den restlichen 89 Fällen sei jedoch eine regionäre Lymphknotenexstirpation durchgeführt worden (ohne Typenunterscheidung), wobei sich ein Mikrometastasenbefall der Lymphknoten in 32 % der Level III-Melanome,
in 67 % der Level IV-Melanome
und in 66 % der Level V-Melanome ergeben habe.

Auch von Weidner, Hornstein, Hermanek und Wutz (128) seien bei 104 lymphadenektomierten Melanompatienten des klin. Stad. I in 35,6 % der Fälle Metastasen in einem oder mehreren Lymphknoten entdeckt worden. Bei jedem 3. Patienten habe der klinische und histologische Lymphknotenbefund nicht übereingestimmt. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigten eine deutliche prognostische Abhängigkeit von den regionalen Lymphknotenmetastasen und der Invasionstiefe. Diese Ergebnisse rechtfertigten die Indikation zur prophylaktischen Lymphadenektomie beim mM ab Level III.

4.) Atypiegrad und Prognose

Über die Beziehungen zwischen dem Grad der Atypie des vorherrschenden Tumorzelltyps und der Prognose des Melanoms werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht.

Hardmeier, Nussbaumer und Kotnik (44), denen 64 über 5 Jahre nachuntersuchte Fälle zur Verfügung standen, bezeichneten als Tumorpolymorphie die Summe der Zell- und Kernpolymorphie.

Sie teilten in rein subjektiver Weise in eine geringe, mittelstarke und sehr auffallende Abweichung der Struktur von der Norm ein und fanden, daß der Tumorpolymorphie beim mM keine signifikante prognostische Bedeutung zukomme, wie bereits von M i e s c h e r (88) und A n d r a d e (4) mitgeteilt worden sei.

Was den Einzelfall betrifft, sind auch A l l e n u n d S p i t z (1) dieser Ansicht, obschon sie am Kollektiv eine höhere Polymorphie beim mM mit tödlichem Verlauf finden konnten.

B o l g e r t u n d L e S o u r d (10) halten aufgrund ihrer Untersuchungen an 91 Fällen das Auftreten einer verstärkten Tumorpolymorphie als prognostisch ungünstiges Zeichen.

G a r t m a n n (33) und G a r t m a n n u n d T r i t s c h (34) untersuchten die histologischen Präparate von 253 nur operativ behandelten, mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Fällen der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom". Dabei sei der Grad der Atypie der Melanomzellen in Anlehnung an L u n d u n d K r a u s (82) anhand der gutartigen Naevuszellen und deren Differenzierung verglichen worden. Es ähnelten differenzierte globoide Melanomzellen (=Zellanteil weitgehend monomorph) am ehesten den kleinen Naevuszellen ("small nevus-like cells" L u n d u n d K r a u s (82)) und undifferenzierte globoide Zellen (=Zellanteil weitgehend polymorph) den großen epitheloiden Naevuszellen ("large epithelial-like cells" L u n d u n d K r a u s (82)). Tumoren mit bizarren Zellformationen wurden dem undifferenzierten Atypiegrad zugeteilt. Bei Geschwülsten mit vorwiegend spindelzelligen Verbänden seien zum Vergleich die Zellen des Spindelzellnaevus (sogenanntes benignes juveniles Melanom Spitz) herangezogen worden. Von den 55 differenziert erscheinenden Melanomen lebten zirka 70 % der Patienten ohne Metastasen, nur etwa 20 % seien gestorben. Von den 66 Melanomen mit "gemischtem" Atypiegrad lebten noch etwa 50 % der Patienten ohne Metastasen, 33 % seien verstorben; jedoch von den 132 undifferenziert erscheinenden Melanomen lebten nur noch 37 % der Patienten ohne Metastasen und mehr als die Hälfte seien verstorben.

Nach G a r t m a n n (33) habe sich demnach ergeben, daß sich mit zu-

nehmender Atypie der Melanomzelle die Überlebenschancen verschlechtern.

Die Ergebnisse in vorliegender Arbeit unterstützen eindeutig diese Auffassung.

5.) Pigmentgehalt und Prognose

Die früher verbreitete Ansicht war, daß amelanotische bzw. schwach pigmentierte Tumoren (u. Metastasen !) eine höhere Malignität aufweisen würden als reichlich pigmentierte (M i e s c h e r (88)).

Auch H a r d m e i e r , N u s s b a u m e r u n d K o t n i k (44), denen 64 Fälle zur histologischen Untersuchung zur Verfügung standen, fanden bei allen 16 Fällen mit schwach pigmentierten Melanomen bereits Metastasen, bei den 48 Fällen mit stark pigmentierten Melanomen zu 75 % Metastasen, 25 % waren metastasenfrei. Daraus schlossen sie, daß bei amelanotisch oder nur schwach pigmentierten Melanomen demnach auch statistisch gesehen mit einer höheren Metastasierungstendenz und damit ungünstigeren Prognose zu rechnen sei. Eine intensive Pigmentierung sei umgekehrt aber kein unbedingt prognostisch günstiges Zeichen, fänden sich in dieser Gruppe neben bisher metastasenfrei gebliebenen Fällen auch genügend Patienten mit Metastasen.

G r a e t z u n d K l e e m a n n (39), die den Pigmentgehalt von Melanommetastasen bei 95 Sektionsfällen untersuchten, stellten eine deutlich geringere Lebensdauer der Patienten im Stadium II mit pigmentarmen Metastasen von 6,7 Monaten (bei 25 Fällen) gegenüber denen mit pigmentierten Metastasen von 9 Monaten (bei 70 Fällen) fest und leiteten daraus eine allgemein schlechtere Prognose bei den Patienten mit geringem Pigmentgehalt ab.

Etwas später fand K l e e m a n n (65) anhand der Untersuchung von 17 Sektionsfällen, deren Primärtumoren der Haut alle pigmentiert waren, heraus, daß allein bei 8 Fällen ein unterschiedlicher Pigmentgehalt zwischen den einzelnen Metastasen des gleichen PT vorlag und sich selbst im gleichen metastasendurchsetzten Organ alle Übergänge von Pigmentreichtum bis Pigmentlosigkeit finden ließen.

Von den meisten Autoren wird die prognostische Bedeutung des Pigmentierungsgrades beim mM der Haut in Frage gestellt (B o l g e r t u n d L e S o u r d (10), S t o r c k , O t t u n d S c h w a r z (115)).

So konnten G e r t l e r u n d T h o r m a n n (37) in ihren histologischen Untersuchungen an 200 primären Hautmelanomen keinen Zusammenhang zwischen Melaninbildung bzw. histologisch nachweisbarem Pigmentgehalt der Tumoren feststellen. Die fehlende oder unvollständige Melaninbildung könne nach ihrer Auffassung nicht als Kriterium der Unreife bzw. der höheren Malignität der Tumorzelle bewertet werden.

In einer retrospektiv durchgeführten histologischen Studie (K o k o s c h k a u n d N i e b a u e r (68) 1976) von 60 primären Melanompatienten mit sehr unterschiedlichem Krankheitsverlauf (30 sehr früh verstorbene Patienten : 30 Langzeitüberlebenden) zeige sich bei der feingeweblichen Beurteilung des Melaningehalts der Tumoren bei beiden Gruppen ein ähnliches Verteilungsmuster. Alle Übergänge von amelanotischen bis überaus stark pigmentierten Tumoren kämen etwa gleichmäßig verteilt in beiden Gruppen vor.

Im Vergleich dazu konnte auch in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem festgestellten Pigmentierungsgrad und der Prognose festgestellt werden.

6.) Stromareaktion und Prognose

Mit zunehmendem Wissen von körpereigenen Abwehrvorgängen gegen einen wachsenden malignen Tumor wurde dem lymphohistozytären Infiltrat, welches das primäre Melanom in den meisten Fällen begrenzt, mehr Aufmerksamkeit geschenkt (K o k o s c h k a u n d N i e b a u e r (68)). Das Ausmaß dieses lymphozytären Infiltrats um das primäre Melanom wurde bereits von C o u p e r u s u n d R u c k e r (22) als möglicher Parameter für die Effektivität des immunologischen Abwehrsystems des Patienten angesehen. Auch T r i t s c h (125) deutete diese zellig-entzündliche Infiltration als Abwehrreaktion des Organismus gegen das Tumorwachstum und bezeichnete sie als "Immunphänomen".

Nach Hardmeier, Nussbaumer und Kotnik (44), Korting, Holzmann und Hoede (72) und Williams, Davies, Jones und Roberts (132), die alle eine kleinere Zahl von Fällen untersuchten, könne das mM in seiner Peripherie und an der Tumorbasis eine mehr oder weniger stark ausgebildete, vorwiegend aus Rundzellen bestehende entzündliche Begleitreaktion aufweisen. Jedoch vertreten diese Autoren die Ansicht, daß das Ausmaß der zellig-entzündlichen Stromareaktion ohne Bedeutung für die Verlaufsform des Melanoms sei.

Auch von Hornstein und Weidner (52), die als wichtigste Kriterien der entzündlichen Infiltration

1. die verstärkte celluläre Infiltration in 62 von 100 Fällen (vorwiegend lympho-monocytär)
2. das Vorhandensein eosinophiler Granulocyten in 19 von 100 Fällen
3. das Vorhandensein neutrophiler Granulocyten in 51 von 100 Fällen
4. das Vorhandensein von Plasmazellen in 37 von 100 Fällen

herausstellten, konnte kein sicherer Einfluß des entzündlichen Infiltrats auf die Prognose unter Berücksichtigung aller 4 Kriterien herausgefunden werden.

Für die meisten Autoren der neueren Literatur ist die Stromareaktion des mM eng mit seiner Prognose verbunden.

Christophers und Braun-Falco (17) stellten bei zwei unterschiedlichen Verlaufsgruppen

(a) 38 Fälle verstorben innerhalb 5 Jahre
  b) 57 Fälle erscheinungsfrei über 5 Jahre)

fest, daß eine starke Stromareaktion bei Patienten mit raschem Krankheitsverlauf seltener gesehen worden sei. Dagegen zeigten Tumoren mit fehlender oder nur sehr schwach ausgeprägter (rundzelliger) Stromareaktion häufiger einen prognostisch ungünstigeren Verlauf.

Aufgrund von cytochemischen Untersuchungen kamen Burg und Braun-Falco (14) zu der Feststellung, daß das lymphocytär-plasmacelluläre Infiltrat im Vordergrund der Stromareaktion besonders in den Randgebieten primärer Melanome stehe, während es in der Zone

der Tumortiefenprogression wieder abnehme bzw. völlig fehlen könne.

Auch Schieferstein (105) berichtet, daß die Stärke der lymphocytären Stromareaktion zonenweise unterschiedlich sei und mit zunehmender Tiefenausdehnung des Tumors beständig abnehme, was mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehe.

Von Tritsch (124) und Gartmann und Tritsch (34), denen die Präparate von 253 mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom" zur Verfügung standen, wurde als entzündliche Begleitreaktion nur das Infiltrat bewertet, das die Tumorzellen nach unten hin abschirme. Zwischen dem Zelltyp (globoid-, gemischt- bzw. spindelzellig) und der Stärke der entzündlichen Begleitreaktion (keine, schwache bzw. starke) konnte kein eindeutiger Unterschied herausgefunden werden. Hingegen wiesen Kranke mit starker entzündlicher Begleitreaktion des PT eine deutlich erhöhte Überlebenszeit (69,4 % leben ohne Metastasen, nur 25,9 % sind verstorben) gegenüber solchen mit nur schwacher (38,1 % leben ohne Metastasen, 46,9 % sind verstorben) und fehlender Begleitentzündung (nur 12,5 % leben ohne Metastasen, 75 % sind verstorben) auf.

Thompson (120) gibt eine dreifach verkürzte Überlebenszeit bei Fällen mit fehlender oder nur geringer lymphozytärer Antwort auf den primären Tumor an.

Eindrucksvolle Ergebnisse konnten auch von Kokoschka und Niebauer (68) bei zwei unterschiedlichen Verlaufsgruppen mitgeteilt werden: Die Gruppe der 30 kurzüberlebenden (3-24 Monate) Melanompatienten habe in den meisten Fällen (21 Patienten) im histologischen Präparat eine schwache bis fehlende entzündliche Stromareaktion aufgewiesen. Dagegen habe die Gruppe der 30 langüberlebenden (10-20 Jahre) Patienten im Präparat bei 22 Fällen eine ausgesprochen starke Stromareaktion gezeigt.

Im Vergleich zu den Literaturangaben wird in vorliegender Arbeit bestätigt, daß mit abnehmender Stromareaktion die Prognose zunehmend ungünstiger wird.

V. Therapie

1.) Therapie der Mcp

Während I l l i g (55) mitteilt, daß die Strahlentherapie zur Zeit nur bei der Lentigo maligna als gleichwertig gegenüber der chirurgischen Excision anzusehen sei, empfehlen F r i e d e r i c h , L i m b e r g e r u n d N i k o l o w s k i (30) als Methode der Wahl die chirurgische Entfernung im Gesunden, wobei wegen der Ausdehnung der Mcp im allgemeinen ein plastischer Eingriff erforderlich wird. F r i e d e r i c h , L i m b e r g e r u n d N i k o l o w s k i (30) weisen darauf hin, daß bei der Mcp gerade im Beginn der melanomatösen Umwandlung fast immer außer der Aktivität an der Epidermis-Cutis-Grenze eine in der äußeren Haarwurzelscheide in die Tiefe tretende Melanoblastenproliferation festzustellen sei und unterziehen aus diesem Grund die im allgemeinen als optimal empfohlene Grenzstrahlentherapie einer kritischen Stellungsnahme. Die totale Entfernung einer Mcp stelle eine echte Melanomprophylaxe dar.

Auch F r i e d e r i c h u n d S c h n e i d e r j r . (31) berichten, daß die Vorteile der operativen Methodik bei der Mcp auf der Hand liegen, wobei der wichtigste Vorzug wohl die Möglichkeit der feingeweblichen Untersuchung des entfernten Gewebsstücks sei.

2.) Operative, radiologische bzw. kombiniert radiologisch-chirurgische Therapie des Primärtumors

Früher war die primäre Behandlung des mM Gegenstand lebhafter Diskussionen zwischen Anhängern der Strahlentherapie und den Vertretern eines chirurgischen Vorgehens.

1957 vertraten G e r t l e r u n d G a r t m a n n (36) nach Mitteilung der Behandlungsergebnisse an der Leipziger Univ. Hautklinik die Auffassung, daß keine Behandlungsmethode, ob radiologisch, chirurgisch oder kombiniert, eine klare Überlegenheit zeige, sondern vielmehr jede von ihnen bei richtiger Indikationsstellung befriedigende Resultate aufweise.

Auch K a l k o f f (61) teilte 1972 mit, daß nur dann vom Ausschalten des Primärtumors eine sichere Heilung der Melanomkrankheit zu erwarten sei, wenn es zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns noch nicht zu Zellaussaaten gekommen ist. Bei erfolgter Aussaat sei, unabhängig von der Behandlungsmethode des PT, der Erfolg fraglich.

Noch 1965 war W e i t z e l (130) der Auffassung, gestützt auf eine mehr als 10jährige Erfahrung in der Anwendung schneller Elektronen bei insgesamt 243 Fällen, daß das primär radiologische Vorgehen das Mittel der Wahl sei. Chirurgische Eingriffe sollten erst als evtl. Zweitmaßnahme zur Eliminierung etwaiger Restherde und zur Sicherung der Diagnose in Betracht gezogen werden.

H e i t e (48) stellte bei insgesamt 385 über 5 Jahre nachbeobachteten Patienten der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom"
233 primär chirurgisch behandelte Fälle mit einer Überlebensrate von 67,8 %
152 primär radiologisch behandelten Fällen mit einer Überlebensrate von 57,6 % gegenüber. Obwohl nach 7 Jahren Datensammlung die strukturgleichen Kollektive zum Vergleich der Therapiearten noch zu klein seien, ergaben sich jedoch starke Hinweise für ein besseres Abschneiden der primär chirurgischen Therapie.

1976 teilte I l l i g (55) mit, daß man heute ganz allgemein der Excision von der Strahlentherapie den Vorzug gäbe, weil das Problem der unterschiedlichen Strahlen-Resistenz der Melanome und einer sauberen Statistik strahlentherapeutischer Spätergebnisse noch nicht gelöst sei.

Eine großzügige c h i r u r g i s c h e Excision des PT mit weitem Sicherheitsabstand, die nach Möglichkeit wegen der Neigung des Melanoms zu Gefäßeinbrüchen unter Allgemein-Narkose bzw. Leitungs-Anaesthesie erfolgen soll, wird unter anderen von B r a u n - F a l c o (12), B ü n t e (15), E n c k e u n d B e s t (27), I l l i g (55) und T o n a k, H e r m a n e k, H o r n s t e i n u n d W e i d n e r (122) empfohlen. In der Behandlung des PT gehe die Tendenz ganz auf eine dreidimensionale (möglichst 5 cm im Hautgesunden) chirurgische Entfernung hin, wobei allerdings die Muskelfascien erhalten bleiben sollten.

Ein Großteil der Autoren (unter anderen Emmrich (26), Hellriegel (49), Jardak (58), Miescher (89), Nikolowski (95), Scherer und Makoski (104) und Storck (113)) sprechen sich für folgende Kombinationstherapie aus:

1.) die einzeitige Bestrahlung ("Röntgenschlag") mit nicht mehr als 3000rd, die unmittelbar präoperativ das ganze zu excidierende Areal umfassen solle und die histologische Untersuchung nicht beeinträchtige (es soll eine Devitalisierung der Melanomzellen erreicht werden !)
2.) anschließende großzügige chirurgische Excision des PT.

Diese kombinierte radiologisch-chirurgische Therapie wird seit 1969 beim Augsburger Krankengut angewandt.

Eine Probebiopsie des Melanoms wird heute allgemein unterlassen, obwohl es auch zu diesem Gesichtspunkt gegensätzliche Meinungen gibt (Ott und Käser (98) und Epstein, Bragg und Linden (28)).

3.) Zum Problem der prophylaktischen Dissektion der regionalen Lymphknoten im klin. Stadium I

Gegen eine prophylaktische Therapie der regionären Lymphknoten sprechen sich gegenwärtig noch viele Autoren aus, denn nach ihrer Meinung soll das immunkompetente regionäre Lymphknotensystem so lange wie möglich intakt gehalten werden (Bodenham (9), Braun-Falco (12), Hellriegel (49), Storck (113)). Diese Autoren behandeln die regionalen Lymphknoten ausschließlich erst bei entsprechendem klinischen Befund (Stadium II) und bevorzugen dann das chirurgische Vorgehen und andererseits bei massiven Befunden die Strahlenbehandlung.

So wurde bisher auch die Behandlung beim Augsburger Krankengut durchgeführt.

Nach Bodenham (9), Hornstein (51), Price und DuVal (102) und Nödl (97) können in die regionären

Lymphknoten bereits Metastasen verschleppt worden sein, bevor ein verdächtiger Tastbefund zu erheben sei. N ö d l (97) berichtet, daß die mechanische Filterwirkung der Lymphknoten durch Bindegewebsneubildung um abgesiedelte Melanomzellen verstärkt werden könne. Jedoch könnten Melanomzellen der Filterwirkung entgehen und direkt innerhalb der ersten Lymphknotenstationen in große Lymphgefäße oder mit dem seitlichen Lymphstrom des Randsinus direkt in den Terminalsinus und ins Vas efferens gelangen. Diese Frühmetastasierung sei offenbar ein Grund, warum auch im klin. Stadium I bei radikaler Ausrottung des PT die 5-Jahres-Überlebensquote nur um 50 % liege.

Daher verbindet heute bereits eine große und offenbar ständig steigende Zahl von Autoren die radikale Tumoroperation mit der prophylaktischen Entfernung sämtlicher erreichbarer regionaler Lymphknoten (unter anderen E n c k e u n d B e s t (27), H o r n s t e i n (51), H o r n s t e i n u n d W e i d n e r (52), I l l i g (55), M o r f i t , C o h e n u n d R a t z e r (93), N ö d l (97) und W i l l i a m s , D a v i e s , J o n e s u n d R o b e r t s (132)). Dabei könne auf die prophylaktische Dissektion der regionalen Lymphknoten bei Vorliegen von Level II und III verzichtet werden, solle aber bei tiefer Invasion des PT (Clark'sche Invasionstiefe IV und V) unbedingt angestrebt werden. Ob die prophylaktische Dissektion ein- oder zweizeitig durchgeführt werde, habe anscheinend keinen wesentlichen Einfluß auf die Überlebensrate.

4. a) Die endolymphatische Radionuklid-Therapie

Angesichts der häufigen Extremitäten-Melanome und ihrer hauptsächlich lymphogenen Absiedelungen ist die endolymphatische Radionuklid-Therapie ("heiße" Lymphographie) entwickelt und von W e i s s l e d e r u n d P f a n n e n s t i e l (129) in Deutschland als zusätzlich mögliche Therapie nach erfolgter primärer Excision der Melanome an den unteren Extremitäten eingeführt worden. Dabei wird das strahlende Material mit Hilfe eines Kontrastmittels (P^{32}-Lipoidol, P^{131}-Lipoidol und andere) zu den regionären Lymphdrüsen hochgeschoben, wobei theoretisch alle Mikrometastasen bis zu einem Durchmesser von 8 mm im Bereich der Leistenlymphdrüsen und der iliacalen Lymphdrüsen zerstört werden. Es

soll also die relative Strahlen-Resistenz des mM durch extrem hohe Herddosen unter Benützung der Lymphbahnen überwunden werden. Eine Reihe von Autoren (unter anderen Eidherr (25), Haensch (42), Illig (55), Illig und Paul (54), Kalkoff, Baumeister und Gehring (62), Scherer und Makoski (104) und Weissleder und Pfannenstiel (129)) berichten kritisch über ihre Erfahrungen mit der endolymphatischen Radionuklid-Therapie, die sich bislang nicht allgemein durchgesetzt zu haben scheint (Braun-Falco (12)). Es besteht sogar der Eindruck, daß die Entwicklung rückläufig ist. So wird von Illig (56) in Zukunft die Radionuklid-Therapie wegen der enttäuschenden Ergebnisse wieder aufgegeben.

4. b) Die extracorporale Zytostatica-Perfusion-Therapie

Die u. a. von Illig (55) beschriebene extracorporale Zytostatica-Perfusion ist ein wesentlich aufwendigerer gefäßchirurgischer Eingriff: mit Hilfe eines Oxygenators wird der gesamte Blutkreislauf der Extremität vorübergehend isoliert und dann mit übergroßen (bei systemischer Gabe letalen) Zytostatica-Dosen durchströmt. Dabei können etwa 10-fach höhere Blutkonzentrationen erreicht werden als bei parenteraler Applikation. Der Zytostatica-Effekt kann noch gleichzeitig durch eine Hyperthermie der perfundierten Extremität gesteigert werden.
Dieses Verfahren, wobei die beträchtliche Zytostatica-Resistenz des Melanoms durch ungewöhnlich hohe Gewebs-Konzentrationen unter Benützung des Blutwegs und der Herstellung eines geschlossenen Kreislaufs überwunden werde, sei mit gutem Erfolg in mehreren Tumor-Zentren der Welt, jedoch nicht in Deutschland üblich (ausführlich bei Illig (55)).

5.) Methoden der Immun-Prophylaxe bzw. Immun-Therapie nach der Entfernung des Primärtumors

Von Kunze (74) wird mitgeteilt, daß schon lange bekannte klinische Beobachtungen dafür sprechen, daß gerade das mM im Gegensatz zu den anderen Tumoren in besonderer Weise der immunologischen Überwachung des Organismus unterliegt. Das zeige sich z.B. an den gelegentlich auftretenden kompletten Spontanheilungen, an der gelegentlich beobachteten

langdauernden Konstanz vom PT oder auch am Auftreten von Metastasen in Abstand bis zu 20 Jahren nach der Excision des PT.

I l l i g (55) vermutet, daß vielleicht die Keimzellen der späteren Metastasen durch eine okkulte, haematogene Früh-Aussaat schon vor der Entfernung des PT in den Organismus gelangt seien (In 128 von 145 Fällen mit malignen Tumoren (125 Karzinome, 20 Sarkome) konnten bereits 1961 G a s t p a r u n d G r a e b e r (35) Tumorzellen aus dem peripheren Venenblut nachweisen !) und das Leben nach sehr verschieden langer Frist beenden, wenn der Organismus aus irgendeinem Grund in seiner Abwehrlage geschwächt werde. Das Ziel einer Immun-Prophylaxe bzw. Immun-Therapie sei die maximale Steigerung der Tumor-Abwehrreaktion des Organismus mit Hemmung des Tumorwachstums bis hin zur kompletten Zerstörung der Melanomzellen durch sog. "Killer-Zellen".

Es sind 2 verschiedene Methoden der Immun-Prophylaxe bzw. Immun-Therapie entwickelt worden:

a) Ausnutzung spezifischer Abwehrmechanismen aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse der Tumor-Immunologie (=aktive und passive Immuntherapie).
b) Anwendung unspezifischer Maßnahmen zur Stimulierung des Immun-Systems einschließlich der Tumor-Abwehr.

Dabei machen die Autoren B i c k h a r d t (8), B o r b e r g (11), K l e e b e r g (64), K o k o s c h k a u n d M i c k s c h e (67), K u n z e (74), T r i t s c h (125) und andere besonders darauf aufmerksam, daß den herkömmlichen Therapieformen vor allem im klin. Stadium I und II immer der Vorrang zu lassen sei und die verschiedenen Methoden der Immun-Prophylaxe die konventionelle Behandlung nur ergänzen könnten. Die Immuntherapie in jeglicher Form sei beim mM noch Gegenstand der klinischen Forschung und müßte ihrer Risiken wegen solchen Fachkliniken vorbehalten bleiben, die über die erforderlichen personellen, organisatorischen und technischen Ausrüstungen verfügten.

5. a) Spezifische Immunisierung

Bei dem Versuch aktiver Immunisierung gegen das mM habe man in erster Linie eine Antigenpotenzierung im Auge und gehe von einem Impfstoff aus, der aus Tumorzellen hergestellt werde (B i c k h a r d t (8) und

T r i t s c h (125)).
Von B i c k h a r d t u n d K u n z e (7) , M i s g e l d (91) und S c h i e f e r s t e i n (105) wurden Melanompatienten auf das Vorkommen von tumor-spezifischen Antikörpern untersucht.

Eine passive Immunisierung sei nach B i c k h a r d t (8) und T r i t s c h (125) mit Immun-Sera (durch Immunisierung von Tieren gegen menschliche Tumoren gewonnen), mit Immun-Zellen (Lymphozyten) und mit Transferfaktor von gesunden Kontaktpersonen ("geheilte" Mel.-Patienten) möglich.

Alle Autoren stimmen darin überein, daß die klinischen Ergebnisse spezifischer Immunisierung mit Melanomzellen bisher insgesamt enttäuschend geblieben sind.

5. b) Unspezifische Immuntherapie

In der Literatur werden unterschiedliche Verfahren einer unspezifischen Immuntherapie mitgeteilt, wovon die wichtigsten erwähnt werden sollen:

α) Die epifocale DNCB-Behandlung nach M a l e k - M a n s o u r (85)

B i c k h a r d t (8) und I l l i g (55) berichten, daß M a l e k - M a n s o u r (85) 1973 zufällig entdeckt habe, daß sich während einer DNCB (Dinitrochlorbenzol)-Sensibilisierung zur Bestimmung der immunologischen Abwehrlage Melanom-Metastasen zurückgebildet hätten. So sei es dazu gekommen, daß die DNCB-Sensibilisierung therapeutisch eingesetzt wurde, zunächst bei Metastasen, später auch bei Primärtumoren. Die Behandlung erfolge mit 3 % DNCB-Vaseline, wobei nach 8-12 Applikationen Metastasen und Primärtumoren in den meisten Fällen klinisch und histologisch vollkommen verschwunden wären. B i c k h a r d t (8) und I l l i g (55) übernahmen die Methode und konnten die Beobachtungen teilweise bestätigen. Besonders günstig sprächen oberflächlich gelegene Satelliten-Knötchen und flache Primärtumoren auf die epifocale DNCB-Behandlung an. An die praeoperative DNCB-Behandlung von Primärtumoren werde jedoch immer die weite Excision des PT angeschlossen. Die Autoren betonen nachdrücklich, daß sich diese einfach erscheinende Methode noch im Stadium der klinischen Erprobung befände und z. Z. noch auf

keinen Fall für die dermatologische Praxis infrage käme.

β) Immun-Prophylaxe nach Entfernung des PT mit BCG-Vaccinierung

Durch die BCG-Vaccinierung scheint sich ein Weg zur systemischen Steigerung der Immunabwehr und damit zur Unterdrückung von Fern-Metastasen anzubahnen (unter anderen Bickhardt (8), Borberg (11), Gutterman, Reed, Richman, Bride und Hersh (41), Kleeberg (64), Illig (55)). Die Autoren teilen mit, daß die anfangs geübte, zu schweren Tumornekrosen und Allgemeinerscheinungen führende intra-fokale BCG-Injektion inzwischen weitgehend wieder verlassen sei. Die Behandlung werde mit verschiedenen Vaccinen und verschiedenen Applikationstechniken durchgeführt.

Nach Borberg (11) und Kleeberg (64) seien das Pasteur-BCG und das Glaxo-BCG genügend untersuchte Stämme, die sich außerdem bereits auch bei der Leukämiebehandlung bewährt hätten. Die bisher bekanntgewordenen Ergebnisse deuteten auf eine Überlegenheit der Skarifikationsmethode hin.

Von Illig (55) werde die Scratch-Impfung mit der lyophilisierten Tice-Vaccine bevorzugt.

Die Autoren sind der Meinung, daß erst später, wenn größere Statistiken vorliegen, herausgefunden werden könne, welcher prophylaktische bzw. therapeutische Wert der BCG-Vaccinierung tatsächlich zukomme (Schneider, Aulepp und Gartmann (108)).

γ) Die intratumorale Inokulation von Vaccinia-Virus

Bickhardt (8) teilt mit, daß die seit einigen Jahren verschiedenenorts geübte intratumorale Inokulation von Vaccinia-Virus, wozu teilweise sehr hohe, bis zu 600-fache Dosen im Vergleich zur gewöhnlichen Pockenschutzimpfung verwandt worden wären, in den meisten Fällen den gleichen Effekt der Rückbildung direkt behandelter Melanome wie mit BCG-Vaccine erbracht habe.

So wurden von Hunter-Craig, Newton, Westbury

u n d L a c e y (53) an einer Patientengruppe mit metastasierenden Melanomen Behandlungsversuche mit Inokulation von Pockenvaccine in Metastasen vorgenommen. In etwa 50 % hätten sich ausschließlich die behandelten intradermalen Metastasen zurückgebildet.

Nach Meinung der Autoren könne sich wohl diese Therapieform wegen der zu erwartenden beträchtlichen Nebenwirkungen nicht durchsetzen.

δ) Die unspezifische Reizkörper-Therapie mit Wobe Mugos

Die Therapie mit dem Enzymgemisch Wobe Mugos gehört zu den Verfahren unspezifischer Reizkörpertherapie (wie z.B. auch die Injektion von den Pflanzenextrakten Echinacin, Plenosol und Iscador), die auf eine allgemeine Stimulierung des immunologischen Abwehrapparates hinzielen (vgl. S t ü t t g e n (117)). Diese Verfahren finden in der Praxis begrenzte Anwendung, und es fehlten über diese Therapie systematisch vergleichende Studien an einem größeren Material (B i c k h a r d t (8)).

Von W o l f (135) wurde 1966 nach mehr als 15-jähriger Forschungstätigkeit und über 6 Jahre klinischer Erprobung die Therapie mit dem proteolytischen Enzym Wobe Mugos empfohlen. Nach seiner Ansicht stehe gegenwärtig für das Gros der inoperablen sog. "soliden" Tumoren kein besseres Therapeutikum zur Verfügung. Das gleiche gelte auch für die Rezidiv- und Metastasenprophylaxe. Die Therapie mit Wobe Mugos zeige nur gelegentlich Allergien bei intramuskulärer Verabreichung, sei aber sonst frei von schädlichen Nebenwirkungen.

W o l f (135) weist damit den Vorwurf von S c h i r r e n u n d N a s e m a n n (106) zurück, das Präparat Wobe Mugos sei zu früh und ohne abgeschlossene biochemisch-experimentelle und klinische Erprobung, ferner bevor es eine optimale Entwicklung erreicht habe, für den therapeutischen Gebrauch freigegeben worden.

S c h i r r e n u n d N a s e m a n n (107) forderten 1966 entgegen früheren Empfehlungen von N a s e m a n n (94) die Zurücknahme des Präparates aus der Allgemeinpraxis bis zum Vorliegen genügend gesicherter positiver Beobachtungen an den entsprechenden Fachkliniken und die Klärung der Grundfrage, ob die proteolytische Enzymtherapie beim

Krebs überhaupt eine Bedeutung habe.

Von E b e r t (24) wurde 1972 bei einer Gegenüberstellung von zwei kleineren Vergleichsgruppen an der Augsburger Hautklinik festgestellt, daß bei der Gruppe im klinischen Stadium I ohne zusätzliche Wobe Mugos-Therapie offenbar frühzeitiger eine Metastasierung einsetzte als bei der Gruppe mit zusätzlicher Wobe Mugos-Therapie.

Von den mitgeteilten Methoden der Immuntherapie wird an der Augsburger Hautklinik seit 1966 ausschließlich die zusätzliche unspezifische Reizkörper-Therapie mit Wobe Mugos ausgeübt, wobei das Präparat im allgemeinen gut vertragen wurde. Inwieweit das verordnete Wobe Mugos von den Patienten zu Hause regelmäßig eingenommen wurde, kann nur mit Einschränkung beurteilt werden, da die Frage nach der Wobe Mugos-Einnahme auf dem Formblatt vielfach unbeantwortet blieb. Bei den an der Klinik kontrollierten Patienten wurde bei der überwiegenden Mehrzahl eine regelmäßige Medikation festgestellt.

6.) Die neue Chemotherapie mit DTIC (Dacarbazin) und die kombinierte Immuno-Chemo-Prophylaxe bzw. Therapie mit BCG-Vaccinierung und DTIC Infusionen/iv-Injektionen

In der Literatur wird übereinstimmend mitgeteilt, daß von cytostatischer Therapie mit den üblichen Zytostatika (u. a. Endoxan und Methotrexate) nichts Positives gesehen werden konnte, wohl aber foudroyante Verschlechterungen des Gesamtkrankheitsverlaufes (B r a u n - F a l c o (12) , H o r n s t e i n (51) , I l l i g (55), K l e e b e r g (64) , N i k o l o w s k i (95) und andere).

Erst mit der Anwendung des neuen Stickstofflostderivates Dacarbazin sei es gelungen, den Melanomverlauf durch eine systemische oder regionale Chemotherapie günstig zu beeinflussen (I l l i g (55) , K l e e b e r g (64) und Z a u m s e i l , F i e d l e r u n d L ü b b e (136)). Nach Erachten der Verfasser stelle DTIC, dessen Nebenwirkungen insbesondere hinsichtlich der Immunsuppression gegenüber anderen Zytostatika als sehr gering einzuschätzen wären, eine wertvolle Bereicherung der Melanomtherapie dar, womit auch Befunde günstig

beeinflußt werden könnten,deren Behandlung mit den bisherigen Mitteln und Methoden aussichtslos gewesen sei.

Besonders die Kombination der BCG-Vaccinierung mit Infusionen oder iv-Injektionen des relativ melanomspezifischen Zytostatikums DTIC scheint die Effektivität der Prophylaxe noch zu steigern und vor allem auch einen gewissen therapeutischen Wert zu haben (G u t t e r m a n , M a v l i g i t , R e e d , R i c h m a n , B r i d e u n d H e r s h (41) , I l l i g (55) und K l e e b e r g (64)).

Nach Ansicht dieser Autoren stelle die kombinierte Immuno-Chemo-Therapie zur Zeit das optimale Behandlungsverfahren vor allem im klin. Stadium II dar. Nach I l l i g (55) solle dabei die BCG-Vaccinierung je nach Fall alle 1 bis 3 Wochen wiederholt werden und die DTIC-Infusionen bzw. iv-Injektionen jeweils 5 Tage/Monat hintereinander. Die Behandlung könne je nach Erfolg und Ausmaß der Nebenwirkungen bis zwei Jahre lang kontinuierlich durchgeführt werden.

Viele Autoren, die sich während der letzten Jahre mit dem Melanomproblem befaßt haben, vertreten die Meinung, daß die neuen Verfahren heute mit Erfolg zusätzlich zur konventionellen Therapie eingesetzt werden können. Dies erfordere allerdings eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die Zukunft der Melanom-Therapie dürfe wahrscheinlich für lange Zeit in einer solchen Kombination verschiedener Behandlungsmethoden liegen.

D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über 195 an Melanom leidende Kranke berichtet, bei denen von 1962 bis 1977 in der Hautklinik Augsburg ein Melanom diagnostiziert und behandelt wurde. Von allen Melanomfällen wurden die Krankenblätter statistisch ausgewertet und die histologischen Präparate vom Primärtumor nach 7 Kriterien (Zelltyp, Aufbau, Morphologie, Tiefe, Atypiegrad, Pigmentproduktion, Stromareaktion) befundet. Die Nachuntersuchungen stützten sich zusätzlich auf die Auswertung von Fragebögen, in denen die angeschriebenen Ärzte Auskunft über das weitere Schicksal der aus der Klinik entlassenen Melanompatienten erteilten.

Bezüglich der Geschlechterverteilung ergab sich, daß 61 (31,3%) Männer und 134 (68,7%) Frauen von Melanom befallen waren; damit ist das weibliche Geschlecht zu etwa 2/3 bevorzugt an einem Melanom erkrankt.

Bei der Aufteilung der Melanompatienten in die einzelnen Altersklassen nimmt die mittlere Altersklasse zwischen 40 und 69 Jahren mit 70,3 % den Hauptteil ein. Dabei liegt die Zahl der Erkrankungen zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr am höchsten (27,1%).

Das Durchschnittsalter im vorliegenden Krankengut beträgt 54,6 Jahre, wobei es bei den Männern mit 56,2 Jahre mehr als 2 Jahre höher als bei den Frauen (53,9 Jahre) liegt.
Wird das Durchschnittsalter auf die 3 verschiedenen Melanomtypen (NM, Melanom auf Mcp, SSM) bezogen, so ergibt sich, daß es beim SSM mit 50,2 Jahren am niedrigsten liegt, gefolgt vom Melanom auf Mcp mit 55,1 Jahren und dem NM mit 56,6 Jahren.

Im Augsburger Krankengut überwiegen die Patienten mit NMen (41,5%) vor denen mit Melanomen auf Mcp (35,9%) und denen mit SSMen (22,6%). Bei 4 Melanompatienten fanden sich jeweils zwei histologisch gesicherte primäre Melanome, die nach wie vor Besonderheiten darstellen.

Die Entwicklungszeit des Melanoms, die von der vom

Patienten zuerst beobachteten Hautveränderung bis zum Behandlungsbeginn verstreicht, ist unterschiedlich.
Nur 24,1 % aller Patienten kamen während der ersten 3 Monate der genannten Entwicklungszeit in die Klinik, weitere 25,1 % bis zum 6. Monat und weitere 27 % bis zum 12. Monat; somit erschienen 76,3 % aller Patienten während der ersten 12 Monate. Immer weniger Patienten wiesen längere Entwicklungszeiten von 1 1/2 bis über 5 Jahre auf.

Beträchtliche Unterschiede bezüglich der Entwicklungszeiten liegen bei den verschiedenen Melanomtypen vor. 61,7 % der Patienten mit NMen bzw. 61,3 % der Patienten mit SSMen kamen mit einer Entwicklungszeit bis zu 6 Monaten erheblich früher zur Behandlung als Patienten mit Melanomen auf Mcp (27%). Die Patienten mit Melanom auf Mcp weisen in 34,3 % eine Entwicklungszeit von 7 bis 12 Monaten und in 22,9 % eine solche von sogar 1 1/2 bis 2 Jahren auf.

Bei den von den Patienten selbst festgestellten Hautveränderungen soll es sich bei 69,7 % um Veränderungen eines bekannten alten "Pigmentfleckes", bei 26,7 % um die Bildung eines neuen "Pigmentfleckes" und bei 3,6 % um eine Zufallsdiagnose gehandelt haben.

Bei der Lokalisation des Primärtumors zeigt sich, daß bei 31,3 % der Patienten die unteren Extremitäten (ohne Fuß !), bei 23,6 % der Rumpf, bei 22,6 % der Kopf- und Halsbereich, bei 12,8 % die oberen Extremitäten und bei 9,7 % der Fuß befallen sind.

Erhebliche Unterschiede bezüglich der Lokalisation des primären Melanoms liegen bei beiden Geschlechtern vor, wobei besonders der häufige Melanombefall des Rumpfes bei den Männern (55,7%) im Gegensatz zu den Frauen (9,0%) und umgekehrt der gehäufte Melanombefall an den unteren Extremitäten bei den Frauen (40,3%) im Gegensatz zu den Männern (11,5%) auffallen.

Bei einer Zuordnung der Lokalisation zur Morphologie des Melanoms ist festzustellen, daß die NMe hauptsächlich den Kopf- und Rumpfbereich (54,3%) bevorzugen, dagegen die Melanome auf Mcp und die SSMe vorwiegend die unteren Extremitäten (40%) befallen. An zweiter Stelle stehen im Befall bei den Mela-

nomen auf Mcp der Kopfbereich (25,7%), jedoch bei den SSMen das Rumpfgebiet (27,3%).

Zunächst wird auf die 7 ausgewählten Kriterien eingegangen, nach denen jedes histologische Präparat befundet wurde.
Des weiteren werden die 7 Kriterien sämtlich miteinander in Beziehung gesetzt, um hieraus histo-morphologische Gesichtspunkte für die Prognose des Melanoms zu gewinnen.

Bei der Unterteilung des Beobachtungsgutes nach c y t o l o g i s c h e n G e s i c h t s p u n k t e n (vgl. Tabellen 11 a-f) ergibt sich, daß es sich bei 62,0 % der Präparate um globoidzellige, bei 31,3 % um gemischtzellige und nur bei 6,7 % um spindelzellige Tumoren handelt.
Dabei zeigte sich, daß praktisch alle globoidzelligen Tumoren einen alveolären, alle gemischtzelligen Tumoren einen "gemischten" und alle spindelzelligen Melanome einen fasziculären A u f b a u aufweisen, so daß die Zelltypen mit dem Aufbau zusammengefaßt den anderen Kriterien gegenübergestellt werden konnten.
Von den globoidzellig/alveolären Tumoren entfallen die meisten auf das noduläre Melanom (43,8%), nur 28,9 % auf das Melanom auf Mcp und 27,3 % auf das SSM. Dagegen sind von den gemischtzellig/"gemischten" Tumoren 45,9 % Melanome auf Mcp, 37,7 % noduläre Melanome und nur 16,4 % SSMe. Die wenigen rein spindelzellig/fasziculär aufgebauten Tumoren fallen zu 53,8 % auf das Melanom auf Mcp.
Wesentliche Unterschiede bezüglich Zelltyp/Aufbau und Eindringtiefe ergeben sich nicht.
Es ist bemerkenswert, daß 52,9 % aller globoidzellig/alveolären Tumoren einen "undifferenzierten" Atypiegrad aufweisen. Die Polymorphie im Zellbild geht über die gemischtzellig/"gemischten" zu den spindelzellig/fasziculären Tumoren immer weiter zurück. Dagegen verhält sich der "gemischte" Atypiegrad umgekehrt, wobei eine Zunahme desselben vom globoidzellig/alveolären zum spindelzellig/fasziculären Zelltyp hin zu beobachten ist.
Die globoidzellig/alveolären und die gemischtzellig/"gemischten" Tumoren weisen eine etwa gleiche prozentuale Verteilung in der Pigmentproduktion auf (ca. 50 % stark, 30 % schwach, 20 % mittel).

Bei den globoidzellig/alveolären Geschwülsten läßt sich zu annähernd gleichen Teilen keine oder nur eine schwache Stromareaktion erkennen, die starke Stromareaktion bildet dabei die Ausnahme. Dagegen zeigen die gemischtzelligen und die spindelzelligen Tumoren bei über 20 % eine starke Stromareaktion.

Besondere prognostische Gesichtspunkte ergaben sich bei der Zuordnung der M o r p h o l o g i e (NM, Melanom auf Mcp, SSM) zu den anderen Kriterien (vgl. Tab. 12 a-e).
Es ist besonders hervorzuheben, daß die SSMe zu 75 % globoidzellig/alveolär aufgebaut sind. Die nodulären Melanome weisen zu 65,4 % globoidzellig/alveoläre Strukturen auf. Dagegen zeigen die Melanome auf Mcp nur in 50 % einen globoidzellig/alveolären, aber in 40 % einen gemischtzellig/"gemischten" und in 10 % einen spindelzellig/fasziculären Aufbau.
Das noduläre Melanom beginnt mit nur 25,9 % in der Tiefe III, hat seinen größten Anteil jedoch mit 45,4 % in der Tiefe IV und ist bemerkenswert häufig (27,2%) noch in der Tiefe V anzutreffen. Das Melanom auf Mcp dringt in der Mehrzahl (zu 64,3%) in die Tiefe III und zu 25 % in die Tiefe IV vor. In seiner Tiefenausdehnung verhält sich das SSM ähnlich wie das Melanom auf Mcp.
Eine eindeutige Aussage ergibt sich daraus, daß 67,9 % der nodulären Melanome, aber nur 43,2 % der SSMe und 31,4 % der Melanome auf Mcp einen undifferenzierten Atypiegrad aufweisen. Demgegenüber ist bei den Melanomen auf Mcp zu 38,6 %, bei den nodulären Melanomen zu 14,8 % und bei den SSMen zu 18,2 % ein differenzierter Atypiegrad festzustellen.
Bei den drei Melanomgruppen verhält sich die Pigmentproduktion annähernd gleich, wobei die starke Pigmentproduktion überwiegt.
Im Verhalten der drei Melanomtypen zur Stromareaktion ergibt sich ein Unterschied insofern, als bei den nodulären Melanomen 55,5 % bzw. bei den SSMen 38,6 % keine Stromareaktion zeigen, dagegen die Melanome auf Mcp nur bei 22,9 % fehlende Stromareaktion aufweisen. Die Melanome auf Mcp lassen am häufigsten (57,1%) eine schwache und immerhin bei 20,0 % eine starke Stromareaktion erkennen

Die Beurteilung der E i n d r i n g t i e f e stellt für die Prognostik einen besonders wichtigen Parameter dar (vgl. Tab. 13 a-e). Am

häufigsten reichen die Tumoren bis in die Tiefe III (46,7%), 34,3 % der Tumoren dringen bis in die Tiefe IV und 12,3 % bis in die Tiefe V vor.
In allen Tiefen sind die globoidzellig/alveolär aufgebauten Tumoren am zahlreichsten vorzufinden, vermehrt nach der Tiefe zu (Level III-V von 56,0% - 83,4%). Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei den gemischtzellig/"gemischten" Tumoren.
Nach Eindringtiefen geordnet, findet man in der Tiefe III vorwiegend das Melanom auf Mcp (49,4%), in der Tiefe IV vorwiegend das noduläre Melanom (55,2%) und in der Tiefe V nahezu ausschließlich das noduläre Melanom (91,6%).
Entsprechendes gilt für die Entdifferenzierung: mit zunehmender Eindringtiefe nimmt die Prozentzahl undifferenzierter Zellverbände zu (Tiefe V ca. 80 %). Bezüglich der differenzierten Zellverbände gelten umgekehrte Verhältnisse.
Zwischen Eindringtiefe und Pigmentproduktion besteht kein Zusammenhang.
Eindringtiefe und Stromareaktion stehen in umgekehrtem Verhältnis: die Stromareaktion wird um so geringer, je tiefer das Melanom einwächst, d. h. geringere Eindringtiefen sind häufiger mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Stromareaktion verbunden, während bei höhergradigem Level die Stromareaktion überwiegend fehlt (Tiefe III:57,1 % schwache und 20,9 % fehlende Stromareaktion; Tiefe V:29,2 % schwache und 70,8 % fehlende Stromareaktion).

Von prognostischer Bedeutung erweist sich der A t y p i e g r a d des Melanoms (vgl. Tab. 14 a-e) im Verhältnis zu den anderen Kriterien.
Etwa die Hälfte der überprüften histologischen Präparate weisen ein undifferenziertes, ca. ein Viertel ein differenziertes und das restliche Viertel ein "gemischtes" Zellbild auf.
Die drei Atypiegrade verteilen sich fast gleichmäßig auf die globoidzellig/alveolären, die gemischtzellig/"gemischten" und die spindelzellig/fasziculären Melanome.
Vom undifferenzierten Zellbild entfallen über die Hälfte (57,3%) auf das noduläre Melanom, jedoch nur 22,9 % auf das Melanom auf Mcp bzw. 19,8 % auf das SSM. Umgekehrt ist das Verhältnis beim differenzierten Zellbild.

Werden die drei Atypiegrade zu der Eindringtiefe ins Verhältnis gesetzt, ergibt sich, daß der Tumor um so differenzierter erscheint, je weniger weit er eingedrungen ist und sich umgekehrt um so undifferenzierter gestaltet, je tiefer er eindringt.
Bei allen drei Atypiegraden überwiegen die Anteile mit starker vor denen mit schwacher Pigmentproduktion.
Bei Gegenüberstellung der drei Atypiegrade zur Stromareaktion der Tumoren fällt auf, daß die Stromareaktion des Gewebes immer mehr abnimmt, je undifferenzierter das Zellbild erscheint. So finden sich beim differenzierten Atypiegrad in 46,8 % eine schwache und in 25,5 % eine starke Stromareaktion; demgegenüber fehlt beim undifferenzierten Atypiegrad in 47,9 % jegliche Stromareaktion.

Aus dem Verhältnis der P i g m e n t p r o d u k t i o n der Tumoren zu den anderen Kriterien konnte kein Ergebnis abgeleitet werden (vgl. Tab. 15 a-e).

Eine weitere prognostische Aussage ergibt sich im Verhältnis der S t r o m a r e a k t i o n zu den anderen Melanomkriterien (vgl. Tab. 16 a-e). Die histologischen Präparate weisen in 40,0 % keine, in 46,2 % eine schwache und in den restlichen 13,8 % eine starke Stromareaktion auf.
Von den Tumoren ohne Stromareaktion entfallen 71,8 % allein auf die globoidzellig/alveolär aufgebauten Melanome. Über die schwache zur starken Stromareaktion nehmen die anteiligen globoidzellig/alveolär aufgebauten Zellformationen ab, während die gemischtzellig/"gemischten" zunehmen.

Die fehlende Stromareaktion entfallen zu 57,7 % auf die nodulären Melanome, die schwache jedoch zu 44,5 % und die starke zu 51,9 % auf die Melanome auf Mcp, so daß offenbar ein Rückgang der Stromareaktion einer zunehmenden Bösartigkeit des Melanoms zuzuordnen ist.

Wird die Stromareaktion des Gewebes in Bezug zur Melanomtiefe gesetzt, so ergibt sich, daß die Stromareaktion rapide abnimmt, je tiefer das Tumorgewebe eindringt. So verteilen sich die starke Stromareaktion zu 74,1 % bei vorhandener Tiefe III, die schwache Stromareaktion zu 57,8 % bei ebenfalls Tiefe III, die fehlende Stromareaktion jedoch zu 48,7 % bei bestehender Tiefe IV und zu 21,8 % bei Tiefe V.

Aus dem Verhältnis der Stromareaktion zu den verschiedenen Atypiegraden des Tumorzellbildes ist abzuleiten, daß die Stromareaktion

bei Zunahme der Undifferenziertheit im Zellbild erheblich zurückgeht.

Werden Stromareaktion des Gewebes und Pigmentproduktion in Relation gesetzt, ergibt sich keine Aussage.

Aus dem N a c h b e o b a c h t u n g s e r g e b n i s über das Schicksal sämtlicher Melanom-Patienten der Hautklinik Augsburg von 1962 - 1977 geht hervor, daß von 97 (49,7%) mindestens 5 - maximal 17 Jahre nachbeobachteten Patienten ein verwertbares Ergebnis vorliegt: Davon lebten zum Zeitpunkt des Abschlusses der Arbeit (August 1978) ohne Metastasen 39,2 % der Patienten (30,9% ♀ , nur 8,3% ♂), mit Metastasen 17,5 % (12,4% ♀ , 5,1% ♂) und 43,3 % der Patienten (25,8% ♀ , 17,5% ♂) waren an der Melanomkrankheit verstorben. Die Frauen wiesen gegenüber den Männern eindeutig den günstigeren Krankheitsverlauf bei dem vorliegenden Melanombefall von ♂ : ♀ = 1/3 : 2/3 auf.

Das noduläre Melanom, insbesondere das noduläre Melanom des Stammes bei den Männern, weist den bösartigsten Verlauf insofern auf, als bei dieser Form während der ersten 5 Jahre die Mehrzahl der Patienten verstorben ist.
Das SSM hat nach den vorliegenden Untersuchungen einen ähnlich bösartigen Verlauf, wobei es besonders häufig die unteren Extremitäten bei den Frauen befällt und bei ihnen zum späten Melanomtod führt.
Einen relativ günstigen Krankheitsverlauf zeigt das Melanom auf Mcp. Hierbei fällt besonders auf, daß sich viele Frauen mit operiertem Melanom auf Mcp an den unteren Extremitäten guter Gesundheit erfreuen. Für diese Melanomgruppe besteht wohl die günstigste Prognose überhaupt.

Die Ü b e r l e b e n s z e i t der 97 Patienten mit über 5 Jahre dauernder Nachbeobachtungszeit wird anhand der Nachbeobachtungsjahre aufgeschlüsselt.
Eine Fünfjahresheilung liegt bei 66 Patienten (68%) vor, 31 Patienten (32%) sind bis zu diesem Zeitpunkt verstorben.
Beim vorliegenden Krankengut kann von einer annähernden 7-Jahresheilung (59 lebende Patienten = 60,8%, 38 verstorbene Patienten = 39,2%) gesprochen werden, wobei auf mögliche Fehlerquellen hinzuweisen ist (s. S. 48).

Über die P r o g n o s e des Melanoms kann anhand des histologischen Befundes der 97 mindestens 5 Jahre nachbeobachteten Patienten

ausgesagt werden, wobei wiederum die 7 Melanomkriterien berücksichtigt wurden (vgl. Tab. 23-29).

Der globoidzellige Zelltyp, der beim vorliegenden Krankengut am häufigsten (60,8%) anzutreffen ist, weist die ungünstigste Prognose auf (52,5% Todesfälle, nur 30,5% leben ohne Metastasen). Umgekehrt dazu verhält sich der gemischtzellige Zelltyp (27,6% Todesfälle, 51,7% leben ohne Metastasen).

Das Ergebnis über den Melanomaufbau entspricht nahezu dem über die Zelltypen. Der alveoläre Melanomaufbau, den ca. alle globoidzelligen Zelltypen zeigen, hat demnach wieder die ungünstigste Prognose (52,5% Todesfälle, 31,3% leben ohne Metastasen).

Über die drei verschiedenen Melanomtypen ist allgemeinprognostisch auszusagen, daß das noduläre Melanom, unmittelbar gefolgt vom SSM, bei den meisten Patienten (ca.60%) frühzeitiger zum Tode führt, während dagegen bei den Patienten mit Melanom auf Mcp (68,4% leben ohne Metastasen) längere und bessere Überlebenschancen bestehen.

Die Eindringtiefe ist für die Prognose von vorrangig entscheidender Bedeutung. Bis einschließlich zur Tiefe III haben die Patienten (64,4% leben ohne Metastasen) Überlebenschancen. Das ändert sich sprunghaft bei Eindringen des Tumorgewebes in die Tiefe IV (60,0% Todesfälle). Dabei stellt sich die Frage, ob die Einteilung in 5 Stufen hinreichend ist oder namentlich bezüglich Grad III unterteilt bzw. erweitert werden sollte.

Die Tumoren mit einem differenzierten Atypiegrad weisen eine relativ günstige Prognose auf (65,2% leben ohne Metastasen). Die Prognose wird über die Melanome mit "gemischtem" (26,9% Todesfälle) bis zu denen mit undifferenziertem Atypiegrad (64,6% Todesfälle) hin immer ungünstiger.

Aus der unterschiedlichen Pigmentproduktion der Melanom-Patienten des vorliegenden Krankengutes lassen sich keinerlei Gesetzmäßigkeiten für den Verlauf der Melanomkrankheit ableiten.

Nach den vorliegenden Untersuchungen ist der Melanomverlauf bei Vorliegen einer Stromareaktion (ca. 55,0% leben ohne Metastasen), wobei der Grad dieser Reaktion offenbar ohne Bedeutung ist, günstiger als ohne eine solche (64,1% Todesfälle).

Über das therapeutische Vorgehen beim vorliegenden Krankengut in der Zeit von 1962 - 1977 an der Hautklinik Augsburg

wird ausführlich berichtet. Der Behandlungsgrundsatz war immer, das Melanom vollkommen zu zerstören, so daß bei allen Patienten das Melanom mindestens chirurgisch entfernt werden mußte. Vorwiegend kam jedoch eine kombinierte radiologisch-chirurgische Therapie zur Anwendung. Seit 1966 wird in der Augsburger Hautklinik allen Melanompatienten zusätzlich noch das Enzympräparat Wobe Mugos verabreicht.

Anhand von Literaturangaben werden klinische und histologische Kriterien und ihre Prognose ausführlich diskutiert.
Anschließend wird auf die verschiedenen Möglichkeiten der Therapie beim Melanom eingegangen. Viele Autoren, die sich während der letzten Jahre mit dem Melanomproblem befaßt haben, vertreten die Meinung, daß die neuen Verfahren heute mit Erfolg zusätzlich zur konventionellen Therapie eingesetzt werden können.

Literaturverzeichnis

1. Allen, A.C. and S. Spitz : zit.n.Hardmeier, Nussbaumer u.Kotnik (44)

2. Allen, A.C. and S. Spitz : zit.n.Klostermann u.Heite (66)

3. Ames, F.C., E.V. Sugarbaker and A.J. Ballantyne : Analysis of survival and disease control in stage I melanoma of the head and neck. Amer.J.Surg. 132, 484-491 (1976)

4. Andrade, R. : zit.n.Hardmeier, Nussbaumer u.Kotnik (44)

5. Bauer, F. : Häufigkeitsanalytische Untersuchungen über den Zeitpunkt von Rezidiven bzw. des Todes beim malignen Melanom der Haut. Inaugural-Dissertation Univers.Freiburg i.B. (1973)

6. Berndt, H. : Epidemiologie des malignen Melanoms (m. M.) der Haut. Arch.Geschwulstforsch.44, 267-277 (1974)

7. Bickhardt, R. und J. Kunze : Beiträge zur immunologischen Reaktionsbereitschaft beim malignen Melanom. Z.Hautkr. 49 (8), 315-333 (1974)

8. Bickhardt, R. : Zum derzeitigen Stand der Immuntherapie beim malignen Melanom. akt.dermatol. 1, 55-63 (1975)

9. Bodenham, D.C. : Malignant melanoma: the problem of lymphnode metastases. Proc.roy.Soc.Med. 62, 1090-1092 (London 1969)

10. Bolgert, M. et M. Le Sourd : zit.n.Hardmeier, Nussbaumer u.Kotnik (44)

11. Borberg, H. : Die BCG-Behandlung des malignen Melanoms. Internist 16, 482-485 (1975)

12. Braun-Falco O. : Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45, 345-356 (1974)

13. Breslow, A. : zit.n.Tonak, Hermanek, Hornstein u.Weidner (122)

14. Burg, G. und O. Braun-Falco : Cytochemische Untersuchungen zur cellulären Stromareaktion beim Melanom. Arch.Derm.Forsch. 244, 261-264 (1972)

15. Bünte, H. : Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms. Zbl.Chir. 100, 47-59 (1975)

16. Cameron, J.R.J. : Melanoma of skin. Clinical account of a series of 209 malignant melanomas of skin. J.roy.Coll.Surg.Edinburgh 13 (5), 233-254 (1968)

17. Christophers, E. und O.Braun-Falco : Melanom - Feingewebliche Untersuchungen und Prognose. Arch.Derm.Forsch. 244, 217-220 (1972)

18. Clark, W.H. : A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. The Pigmentary System, Vol 8, p. 621-647 Ed.by Montagna, W., F. Hu, Pergamon Press (London 1967)

19. Clark, W.H., L.From, E.A. Bernardino und M.C. Mihm : The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. Canser Research 29, 705-727 (Baltimore 1969)

20. Cochran, A.J. : Histology and prognosis in malignant melanoma. Journal of Pathologie and Bacteriology 97, 459-468 (Edinburgh 1969)

21. Cottini, G.B. : Die Hautmelanome. In Hdb.Haut-u.Geschl.krht. (Jadassohn) Ergänzungswerk, Hsg. : von Marchioni, A., Bd. III, Hsg. : von Gottron, H.A., S. 568-657, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1963

22. Couperus, M. and R.C. Rucker : zit.n.Kokoschka u.Niebauer (68)

23. Delacrêtaz, J., H. Jaeger : Die Melanome. In: Gottron, H.A., W. Schönfeld (ed): Dermatologie und Venerologie, Vol.IV (Thieme: Stuttgart 1960), 591-627

24. Ebert, D. : Beitrag zum Problem des Melanoms dargestellt an Hand des Krankengutes der Hautklinik Augsburg von 1962-1970 Inaugural-Dissertation Univers. Tübingen (1972)

25. Eidherr, H. : Klinische Erfahrungen mit der radioaktiven Lymphographie. Arch.Derm.Forsch. 244, 254-255 (1972)

26. Emmrich, P.H. : Das maligne Melanom. Wiener Klin.Wschr. 77 (17), 299-300 (1965)

27. Encke, A. und A. Best: Die chirurgische Behandlung des Melanoms. Langenbecks Arch.Chir. 342, 527-532 (1976)

28. Epstein, E., K. Bragg and G. Linden : Biopsy and prognosis of malignant melanoma. J.Amer.med.Ass. 208, 1369-1371 (1969)

29. Franklin, J.D., V.H. Reynolds and D.L. Page : Cutaneous melanoma: a twenty-year retrospective study with clinicopathologic correlation. Plast.reconstr.Surg. 56, 277-285 (1975)

30. Friederich, H.-C., S. Limberger und W. Nikolowski : Beitrag zur Klinik, Diagnose und Therapie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa. Strahlentherapie 108 (3), 361-370 (1959)

31. Friederich, H.C. und H.J. Schneider jr. : Ergebnisse der operativen Behandlung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh. Med.Welt 46, 2495-2500 (1966)

32. Gartmann, H. : Korreferat über Melanosis circumscripta problastomatosa. Derm.Wschr. 148, 499-501 (1963)

33. Gartmann, H. : Besteht eine Beziehung zwischen dem Grad der Atypie des vorherrschenden Tumorzelltypes und der Prognose eines Melanoms ? Arch.Derm.Forsch. 244, 220 (1972)

34. Gartmann, H. und H. Tritsch : Bedeutung feingeweblicher Befunde für die Prognose des malignen Melanoms. Dtsch.med.Wschr. 97, 857-859 (1972)

35. Gastpar, H. und F. Graeber : Der Nachweis von Tumorzellen aus dem peripheren Blut. In: Krebsforschung und Krebsbekämpfung, Bd.IV, Hsg.: Gottron, H.A., E. Uehlinger, T. Antoine, S. 248-252, München, Berlin: Urban & Schwarzenberg 1961

36. Gertler, W. und H. Gartmann : Zur Behandlung des Melanoms und seiner Vorstufen. Derm.Wschr. 136, 1109-1122 (1957)

37. Gertler, W. und Th. Thormann : Struktur und Dignität der Melanozytome. Derm.Wschr. 154, 889-900 (1968)

38. McGovern, V.J. : The classification of melanoma and its relationship with prognosis. Pathology 2, 85-98 (Sydney 1970)

39. Graetz, H. und W. Kleemann : Metastasierung und Lebenserwartung des malignen Melanoblastoms. (Untersuchungen an Sektions-und Klinikfällen). Zschr.Haut-u.Geschl.-Kr. 42, 369-374 (1967)

40. Grüneberg, Th. : Die Ausschaltung des therapeutischen Risikos beim Melanocytoblastom durch ein neues Behandlungsverfahren. Aesthet.Med. (Berl.) 10, 299-303 (1961)

41. Guttermann, J.U., G. Mavligit, R. Reed, S. Richman, C.E. Bride and E.M. Hersh : Immunology and Immunotherapy of Human - Malignant Melanoma: Historic Review and Perspectives for the Future. Seminars in Oncology 2 (2), 155-174 (1975)

42. Haensch, R. : Histologische Veränderungen der Lymphknoten nach endolymphatischer Radiogold-Therapie. Arch.Derm.Forsch. 244, 256-261 (1972)

43. Happle, R., I. Schotala und E. Macher : Spontanregression und Leukoderm beim malignen Melanom. Hautarzt 26, 120-132 (1975)

44. Hardmeier, Th., U. Nussbaumer und G. Kotnik : Zur prognostischen Bedeutung histologischer Kriterien beim malignen Melanom. Virchows Arch., Abt. A Path.Anat. 345, 23-32 (1968)

45. Hauss, H. und A. Proppe : Melanom-Lokalisation und Geschlecht. Arch.Derm.Forsch. 244, 193 (1972)

46. Heite, H.-J. : Bericht über das IV. Symposium der "Arbeitsgemeinschaft malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Hautarzt 21, 231-238 (1970)

47. Heite, H.-J. : Methodik der Datensammlung und Struktur des ausgewerteten Krankengutes am malignen Melanom. Arch.Derm.Forsch. 244, 186-193 (1972)

48. Heite, H.-J. : Prognose anhand der Absterbekurve in Abhängigkeit von Irritation, Wachstum und Oberflächengestalt des Primärherdes. Arch.Derm.Forsch. 244, 200-205 (1972)

49. Hellriegel, W. : Indikation und Ergebnisse der perkutanen Strahlenbehandlung des malignen Melanoms. Strahlentherapie 149, 1-20 (1975)

50. Holmes, E.C., W.Clark, D.L. Morton, F.R. Eilber and A.J. Bochow : Regional lymph node metastases and the level of invasion of primary melanoma. Cancer (Philad.) 37, 199-201 (1976)

51. Hornstein, O.P. : Therapie und Prognose des malignen Melanoms. Fortschr. Med. 90 (30), 1087-1090 (1972)

52. Hornstein, O.P. und F. Weidner : Vascularisation und entzündliches Infiltrat beim malignen Melanom in ihrer Beziehung zur Prognose. Arch.Derm.Forsch. 244, 224-230 (1972)

53. Hunter-Craig, J., K.A. Newton, G. Westbury and B.W. Lacey : Use of vaccinia virus in the treatment of metastatic malignant melanoma. Brit.medical J. 2, 512-515 (1970)

54. Illig, L. und E. Paul : Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen Melanoms. Med.Welt, N.F. 25, 1017-1027 (1974)

55. Illig, L. : Moderne, kombinierte Melanom-Therapie. akt.dermatol. 2, 1-25 (1976)

56. Illig, L. : Zur Einteilung, Nomenklatur und biologischen Wertigkeit der malignen Melanome. Bericht über das VI. Internationale Symposium "Biologische Charakterisierung menschlicher Tumoren", Sektion "maligne Melanome" Kopenhagen 16.5.1975 Der Hautarzt 27, 548-550 (1976)

57. Jäcksch, A. : Untersuchungen über Beziehungen zwischen dem morphologischen Erscheinungsbild des malignen Melanoms und seiner Prognose. Inaugural-Dissertation Univers. Freiburg i.B. (1974)

58. Jardak, H. : Über das Schicksal der Patienten mit melanotischer Präkanzerose und Melanom, welche in den letzten 20 Jahren an der Städt. Poliklinik für Hautkrankheiten, Zürich, behandelt wurden. Dermatologica 139, 92-99 (Basel 1969)

59. Jung, E.G., A. Bersch und C. Köhler : Lichtexposition und Lokalisation. Arch.Derm.Forsch. 244, 195-200 (1972)

60. Kalkoff, K.W. : Einleitung zum Thema Melanom. (Vorläufige Ergebnisse der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom"). Arch.Derm.Forsch. 244, 183-186 (1972)

61. Kalkoff, K.W. : Zur Problematik des Vergleiches therapeutischer Methoden beim malignen Melanom. Mitteil.Dtsch.Forsch.gemeinsch.1, 60-68 (1972)

62. Kalkoff, P., L. Baumeister und D. Gehring : Endolymphatische Radionuklidtherapie bei malignen Melanomen der unteren Extremitäten. Arch.Derm.Forsch. 244, 250-254 (1972)

63. Kalkoff, K.W. und Ch. Kühnl-Petzoldt : Zur Abgrenzung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh vom superficial spreading melanoma und zur Klassifizierung der Melanome.
Der Hautarzt 24 (11), 463-469 (1973)

64. Kleeberg, U.R. : Die Behandlung des Melanoms.
Dtsch.med.Wschr. 101 (23), 904-908 (1976)

65. Kleemann, W. : Zur Morphologie der Melanommetastasen und deren prognostische Bedeutung.
Arch.klin.exp.Derm. 239, 138-147 (1970)

66. Klostermann, G.F. und H.-J. Heite : Das Tiefenwachstum des Melanoms in Relation zur Prognose.
Arch.Derm.Forsch. 244, 214-217 (1972)

67. Kokoschka, E.-M. und M. Micksche : Immunologie und Therapie des malignen Melanoms.
Wiener klin.Wschr. 89 (18), 612-622 (1977)

68. Kokoschka, E.-M. und G. Niebauer : Zur histologischen Prognosestellung beim primären Melanom.
Wiener klin.Wschr. 88, 685-689 (1976)

69. Kopf, A.W. und R.S. Bart : Malignant Melanoma.
The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology. 2 (1), 5-125 (1977)

70. Korsch, A., H. Gartmann und G.K. Steigleder : Primär multiple maligne Melanome mit ungewöhnlich langem Verlauf.
Z.Hautkrankh. 51, 949-956 (1976)

71. Korting, G.W., K. Bork und S. Schneider : Zur Frage der primären Melanomatose.
Med.Welt, N.F., 27, 17-21 (1976)

72. Korting, G.W., H. Holzmann und N. Hoede : Bemerkungen zur Stromareaktion beim Melanom.
Med.Welt N.F., 18, 1786-1794 (1967)

73. Kühnl-Petzoldt, Ch. : Superficial Spreading Melanoma: histological findings and problems of differentiation.
Arch.Derm.Forsch. 250, 309-321 (1974)

74. Kunze, J. : Immunologische Aspekte des malignen Melanoms.
Dt.Derm. 26 (9), 430-439 (1978)

75. Kutner, F.R. and J.H. Morton : The enigma of malignant melanoma.
American Journ.of Surgery 111, 548-552 (1966)

76. Lehman jr., J.A., F.S. Cross and W.G. de Richey : Clinical study of forty-nine patients with malignant melanoma.
Cancer 19, 611-619 (Philad. 1966)

77. Lehr, H.B., H.P. Royster, H.T. Enterline and S.I. Askovitz : The surgical management of patients with melanoma. Plast.reconstr.Surg. 40, 475-481 (1967)

78. Lloyd, O.C. : Regression of malignant melanoma as a manifestation of a cellular immunity response. Proc.roy.Soc.Med. 62, 543-545 (London 1969)

79. Lübbe, D. : Bericht über das I. Melanom-Symposion: Arbeitstagung am 21. und 22.06.1974 in Halle. Dermat.Mschr. 16, 582-590 (1975)

80. Lund, R.H. and M. Ihnen : zit.n.Kleeberg (64)

81. Lund, R.H. and M. Ihnen : zit.n.Klostermann u.Heite (66)

82. Lund, H.Z. and J.M. Kraus : zit.n.Gartmann (33)

83. Macher, E. : Immunologische Aspekte beim malignen Melanom. Arch.Derm.Forsch. 244, 234-239 (1972)

84. Mahrle, C., R. Bolling und H. Gartmann : Verruköses Lentigo maligna Melanom (spontane Regression und simultane Neubildung eines Zweittumors). Z.Hautkr. 52, 897-905 (1977)

85. Malek-Mansour, S. : zit.n.Illig (55)

86. Mehnert, J.H. and J.E. Heard : zit.n.Kleeberg (64)

87. Mehnert, J.H. and J.E. Heard : zit.n.Klostermann u.Heite (66)

88. Miescher, G. : zit.n.Hardmeier, Nussbaumer u.Kotnik (44)

89. Miescher, G. : zit.n.Jardak (58)

90. Mihm jr, M.C. and Th.B.Fitzpatrick : Early detection of malignant melanoma. Cancer (Philad.) Suppl. 37, 597-603 (1976)

91. Misgeld, V. : Zur Immunologie des Melanomalignoms. Der Hautarzt 24, 511-519 (1973)

92. Mishima, Y. : Melanocytic and nevocytic malignant melanomas. Cellular and Subcellular Differentiation. Cancer 20, 632-649 (New York 1967)

93. Morfit, H.M., B.I. Cohen and E.R. Ratzer : End results in melanoma. A comparison of a university versus a private practice series. Cancer 22, 945-948 (Philad. 1968)

94. Nasemann, Th. : zit.n.Ebert (24)

95. Nikolowski, W. : Das Melanom und seine Problematik in der ärztlichen Praxis. Münch.med.Wschr. 107 (10), 457-463 (1965)

96. Nödl, F. : Mikrometastasen beim malignen Melanom. Arch.Derm.Forsch. 244, 239-241 (1972)

97. Nödl, F. : Über die Filterwirkung der Lymphknoten bei der Melanommetastasierung. Arch.Derm.Res. 255, 237-243 (1976)

98. Ott, F. und H. Käser : Zur Diagnose des malignen Melanoms. Schweiz.med.Wschr. 103, 1421-1423 (1976)

99. Paul, E. : Eine neue Methode zur feineren Melanom-Differenzierung, die Bedeutung der Formalin-induzierten Fluoreszenz für die prognostische Beurteilung maligner Melanome. Fortschr.Med. 93, 1490-1492 (1975)

100. Paul, E. : Lymphangiosis melanoblastomatosa. Hautarzt 28, 322-325 (1977)

101. Perzik, S.L. and R.K. Baum : Individualization in the management of melanoma: a review of 164 consecutive cases. The american surgeon 35 (3), 177-180 (1969)

102. Price, W.E. and M.K. DuVal : Regional lymph node dissection and malignant melanoma. Archives of surgery 87, 747-750 (1963)

103. Remy, W. und H. Bockendahl : Gleichzeitiges Vorkommen zweier primärer Melanome bei einem Patienten. Hautarzt 26, 327-329 (1975)

104. Scherer, E. und H.Br. Makoski : Die Strahlentherapie des malignen Melanoms. Langenbecks Arch.Chir. 342, 545-548 (1976)

105. Schieferstein, G. : Zur Immunologie des malignen Melanoms. Klin.Wschr. 53, 241-253 (1975)

106. Schirren, C.G. und Th. Nasemann : Anwendung proteolytischer Enzyme bei der Behandlung metastasierter Melanomalignome. Münch.med.Wschr. 108, 1614-1617 (1966)

107. Schirren, C.G. und Th. Nasemann : Anwendung proteolytischer Enzyme bei der Behandlung metastasierter Melanomalignome. Schlußwort zu Wolf, M., Münch.med.Wschr.108, 2540-2542 (1966) Münch.med.Wschr. 108, 2542-2543 (1966)

108. Schneider, J., H. Aulepp und H. Gartmann : Histologische und histochemische Untersuchungen an Melanommetastasen unter immunbiologischer und zytostatischer Therapie. Z.Hautkr. 51, 81-90 (1976)

109. Schnyder, U.W., M. Goss und K. Riderer : "Superficial spreading melanoma" Pagetoides Melanom. Dtsch.med Wschr. 98, 1899-1901 (1973)

110. Smith, G.J.W. : Histopathology of melanoma. Yale, J.Biol.Med 48, 409-416 (1975)

111. Smith, J.L. and J.S. Stehlin : Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases. Cancer 18, 1399-1415 (Philad. 1965)

112. Spier, H.W. und K Lucius : Melanotische Präcancerose und Pseudo-Präcancerose. Zur Frage der Abgrenzbarkeit. Arch.Derm.Forsch. 244, 231-234 (1972)

113. Storck, H. : Zur Therapie der Melanomalignome. Schweiz.med.Wschr. 98, 1552-1561 (1968)

114. Storck, H. : Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms. Hautarzt 21, 187-194 (1970)

115. Storck, H., F. Ott und K. Schwarz : Maligne Melanome. Handbuch der med. Radiologie, Bd.XIX/1, S. 161-232, Hrsg. v.Diethelm, L., et al Berlin, Heidelberg - New York (Springer 1972)

116. Storck, H. und F. Ott : Zu Verlauf und Therapie der malignen Melanome. Schweiz.med.Wschr.106, 1871-1877 (1976)

117. Stüttgen, G : mündliche Mitteilung

118. Thies, W. : Aktuelle Fragen zur Klinik und Pathogenese des malignen Melanoms. Zschr.Haut-Geschl.-Krkh. 44 (7), 221-236 (1969)

119. Thies, W. und U Scherowsky : Prognose des malignen Melanoms in Abhängigkeit vom Entstehungsmodus. Arch.Derm.Forsch. 244, 210-214 (1972)

120. Thompson, P.G. : zit.n.Kokoschka u. Niebauer (68)

121. Todd, D W , G.M. Farrow, R.K Winkelmann and W.S. Payne: Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastasis: report of a case with photographic documentation. Mayo Clin. Proc. 41, 671-676 (1966)

122. Tonak, J., P. Hermanek, O.P. Hornstein und F. Weidner : Therapie des malignen Melanoms der klinischen Stadien I und II, Ergebnisse bei 195 Patienten. Dtsch.med.Wschr. 101, 435-440 (1976)

123. Tritsch, H. : Dermale Rekationen auf Melanom-Autohomogenate. Hautarzt 21, 258-265 (1970)

124. Tritsch, H. : Untersuchungen über Relationen zwischen entzündlicher Infiltration, Zelltyp und Prognose beim malignen Melanom. Arch.Derm.Forsch. 244, 222 (1972)

125. Tritsch, H. : Entwicklungen in der Immuntherapie des malignen Melanoms. Hautarzt 27, 1-7 (1976)

126. Veronesi, U., N. Cascinelli and R. Bufalino : Evaluation of the risk of multiple primaries in malignant cutaneous melanoma. Tumori (Milano) 62, 127-130 (1976)

127. Wanebo, H.J., J. Woodruff and J.G. Fortner : zit.n.Encke u.Best (27)

128. Weidner, F., O.P. Hornstein, P. Hermanek and G. Wutz : Early metastases in regional lymph nodes and prognosis of malignant melanoma. Histological and clinical examinations in 104 lymphadenectomi zed patients. Arch.Derm.Res. 256, 167-177 (1976)

129. Weissleder, H. und P. Pfannenstiel : Endolymphatische Metastasentherapie mit Radioisotopen beim malignen Melanom. Arch.Derm.Forsch. 244, 245-250 (1972)

130. Weitzel, G. : Die Elektronentherapie des malignen Melanoms. Radiol.clin. 34, 323-336 (1965)

131. Wildner, G.P. : Zur Häufigkeit des malignen Melanoms. Arch.Geschwulstforsch. 22, 1/2, 71-80 (1963)

132. Williams, J.W., K. Davies, W.M. Jones and M.M. Roberts : Malignant melanoma of the skin: prognostic value of histology in 89 cases. British Journal of Cancer 22, 452-460 (London 1968)

133. Wiskemann, A. : Zur Melanomentstehung durch chronische Lichteinwirkung. Hautarzt 25, 20-22 (1974)

134. Wiskemann, A., B. Rohde und J. Herzberg : Über das Wachstum röntgenbestrahlter Melanomalignome in der Gewebekultur und im Transplantationsversuch. II. : Versuche am fraktioniert bestrahlten Harding-Passey-Melanom. Strahlentherapie 125, 5-9 (1964)

135. Wolf, M. : Anwendung proteolytischer Enzyme bei der Behandlung metastasierter Melanomalignome ? Münch.med.Wschr. 108, 2540-2542 (1966)

136. Zaumseil, R.P., H. Fiedler und D. Lübbe : Zur Chemotherapie der malignen Melanome mit DTIC. Derm.Mschr. 163, 905-914 (1977)

LEBENSLAUF

Am 9. Juli 1939 wurde ich, Ursula Müller, geb. Rowold, als Tochter des Diplomgewerbelehrers Ernst Rowold und der Lehrerin Luise Rowold, geb. Lipfert in Gera geboren.
Nach meiner Grundschulzeit von 1945 – 1953 besuchte ich 4 Jahre lang bis zum Abitur am 27. Mai 1957 die Oberschule I Gera.
Von 1957 – 1959 war ich Hebammenschülerin an der Med. Fachschule Berlin–Friedrichshain und bestand im September 1959 das Staatsexamen als Hebamme. Ein Jahr lang arbeitete ich als Hebamme an der Universitätsfrauenklinik in Jena.

Anfang September 1960 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Med. Akademie Magdeburg und legte dort im Frühjahr 1963 das Physikum ab.

Danach setzte ich mein Studium an der Med. Akademie Erfurt fort und bestand am 10. Mai 1966 das medizinische Staatsexamen.

Am 13. September 1966 verlegte ich meinen Wohnsitz in die Bundesrepublik nach Augsburg und arbeitete von Oktober 1966 bis November 1968 als Medizinalassistentin an der Städt. Kliniken Augsburg.

Im Februar 1969 erhielt ich die Approbation als Ärztin.